UNIVERSITY OF WASHINGTON LIBRARY
DEC 20 '52

ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
L. EBERT G. F. HÜTTIG F. WESSELY

SCHRIFTLEITUNG
F. GALINOVSKY

83. BAND, 5. HEFT
MIT 35 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 15. OKTOBER 1952)

WIEN
SPRINGER-VERLAG
1952

Mh. Chem.

Die Österreichische Akademie der Wissenschaften
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Klasse
Sitzungstage: 16. u. 30. X., 13. u. 27. XI., 11. XII. 1952

Monatshefte für Chemie

1. Die Zeitschrift erscheint in einzelnen Heften, am 15. jeden Monats gerader Zahl; die während eines Jahres erschienenen Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach Umfang und Herstellungskosten. Für das Ausland gelten Auslandspreise.

2. Als Beiträge kommen nur Originalarbeiten bis zu höchstens 20 Druckseiten in Betracht. Jeder Arbeit soll eine kurze Zusammenfassung (bis zu 10 Zeilen) beigefügt sein. Das Institut, aus dem die Arbeit stammt, oder die Adresse des Verfassers muß genannt sein. Polemische Arbeiten werden nur aufgenommen, insoweit sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

3. Der Text soll so kurz als nur möglich gefaßt sein; Figuren, Tabellen sind auf das Äußerste zu beschränken, chemische und mathematische Formeln sind möglichst raum- und zeilensparend zu gestalten. Den Titel bitten wir von vorneherein in der in den Mh. üblichen Form, Zitate nach dem Muster: Mh. Chem. **80**, 233 (1949) zu schreiben. Zweckmäßige Verwendung von Kleindruck, besonders für experimentelle Teile, gute Textierung von Figuren und Tabellen hilft Raum sparen.

4. Alle Manuskripte sind an den Schriftleiter Prof. Dr. *F. Galinovsky*, Wien IX, Währingerstraße 38 (A 11-5-14 und A 11-5-15) zu senden, der den Tag des Posteinganges bestätigt. Die Herausgeber prüfen die Einsendungen und entscheiden über die Aufnahme. Die Drucklegung erfolgt in der Reihenfolge des Einlaufs, insoweit die Korrekturen pünktlich erledigt werden (s. Ziff. 7).

5. Kurze Mitteilungen (bis zu 3 Druckseiten), die als solche zu bezeichnen sind, werden, sofern ihr Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, außerhalb der normalen Reihenfolge in das jeweils nächste Heft aufgenommen. Für Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziff. 4.

6. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag über, und zwar bis zum 31. Dezember des Jahres, das auf das Jahr des Erscheinens folgt. Daher können nur Arbeiten aufgenommen werden, die vorher an keiner Stelle veröffentlicht wurden und die sich der Verfasser verpflichtet, auch später nirgends anders zu veröffentlichen.

7. Die Verfasser erhalten eine Fahnenkorrektur; mit dieser ist das Manuskript an den Verlag zurückzusenden. Unpünktlichkeit einzelner Autoren in der Erledigung von Korrekturen darf die regelmäßige Ausgabe der Hefte nicht stören; verspätet einlaufende Korrekturen können daher die Einreihung der Arbeit in das nächste Heft zur Folge haben. Korrekturen, die von nachträglichen Änderungen des Manuskripttextes herrühren und 10% der Satzkosten überschreiten, werden dem Autor in Rechnung gestellt. Revisionen werden grundsätzlich nicht geliefert.

8. Die Verfasser erhalten 75 Sonderdrucke unentgeltlich. Bis zur Gesamtzahl von 125 werden Sonderdrucke nur dann geliefert, wenn sie beim Verlag bei der Rücksendung der Fahnen bestellt wurden; die Kosten hiefür sind dort im eigenen Interesse vorher zu erfragen.

9. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen.

Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausschließlich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Inhaltsverzeichnis

83. Band / 5. Heft

Seite

Abel, E. Über den Mechanismus der Diazotierungsreaktion 1103

Abel, E. Über den Verlauf der Reaktion zwischen Wasserstoffsuperoxyd und salpetriger Säure 1111

Sverak, L., H. Bilek und **E. Broda.** Hochradioaktive Zucker 1116

Pantlitschko, M. Untersuchungen an hochgereinigten Hyaluronsäuresolen 1125

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Über den Mechanismus der Diazotierungsreaktion.

Von

E. Abel, k. M. d. Österr. Akad. d. Wiss., London.

(Eingelangt am 28. Mai 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 5. Juni 1952.)

Seitdem *E. Abel* und Mitarbeiter[1] im Zerfall von Ammoniumnitrit zu Stickstoff und Wasser „ein Analogon zu den Diazotierungsprozessen in der organischen Chemie"[2] zu erkennen glaubten und diese Vermutung in „aliphatischer" Diazotierung bestätigt fanden[3], wurde in Weiterführung[4] dieser Arbeiten auch bei „aromatischer" Diazotierung[5] der Bestand prinzipiell gleicher Gesetzmäßigkeit[6, 7]:

$$\frac{d(RN \cdot N^+)}{dt} = \text{prop.}' \frac{[AH^+][HNO_2]^2}{[H^+]} = \text{prop. } [A]\,[HNO_2]^2 \qquad (a)$$

erkannt, unter gleichzeitiger Abgrenzung ihres Gültigkeitsbereiches: Mit sinkender H^+-Konzentration wird, wie zuerst *E. D. Hughes, C. K.*

---

[1] *E. Abel, H. Schmid* und *J. Schafranik*, Z. physik. Chem., *Bodenstein*-Festband 510 (1931).

[2] Siehe die vorstehende Anm. l. c., S. 521; ferner *E. Abel, H. Schmid* und *W. Sidon*, Z. Elektrochem. **39**, 863 (1933).

[3] „Zur Kinetik der Diazotierung. I. (Aliphatische Reihe)". Z. Elektrochem., l. c.

[4] Die bekannten politischen Verhältnisse unterbrachen meine führende Anteilnahme an diesen Untersuchungen; siehe auch die in der vorstehenden Anmerkung zitierte Publikation, S. 871.

[5] *H. Schmid* und *G. Muhr*, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 471 (1937). — *H. Schmid*, Z. Elektrochem. **42**, 579 (1936). — *H. Schmid* und *F. Schubert*, ebenda **43**, 626 (1937). — *H. Schmid*, Atti X. Congr. int. chim. Roma II, 484 (1938). — *H. Schmid* und *H. Pfeifer*, ebenda 489 (1938). — *H. Schmid* und *A. Maschka*, Z. physik. Chem., Abt. B **49**, 171 (1949).

[6] Siehe meine kritische Untersuchung „Über den Stand der Kenntnis des Diazotierungsverlaufes", Mh. Chem. **82**, 189 (1951), in welcher ich unter den möglichen Formulierungen des Geschwindigkeitsgesetzes der oben genannten Formulierung (prop. . . $[HNO_2]^2$) den Vorzug gab; daselbst auch ausführliche Literaturangaben.

[7] Unter R sei H bzw. ein aliphatisches oder aromatisches Radikal verstanden; mit A sei RNH_2, mit AH^+ sei RNH_3^+ bezeichnet.

Ingold und *J. H. Ridd*[8] festgestellt und *H. Schmid* und *A. Woppmann*[9] jüngst ausführlich dargelegt haben, die Ordnung in bezug auf Amin A Null, so daß obige Beziehung zu

$$\frac{d(\mathrm{RN \cdot N^+})}{dt} = \text{prop.*}\ [\mathrm{HNO_2}]^2 \qquad \text{(b)}$$

entartet.

Was den *Mechanismus* der Diazotierungsreaktion betrifft, so sehen *M. J. S. Dewar*[10], *E. D. Hughes*, *C. K. Ingold* und *J. H. Ridd*[8] sowie *H. Schmid* und *A. Woppmann*[9] in dem Faktor $[\mathrm{HNO_2}]^2$ der Geschwindigkeitsgleichung den Hinweis auf die Anteilnahme der Salpetrigsäureanhydridbildung

$$2\,\mathrm{HNO_2} \rightleftarrows \mathrm{N_2O_3} + \mathrm{H_2O}$$

an der geschwindigkeitbestimmenden Teilreaktion. Diese Anteilnahme wird nach Auffassung der genannten Forscher *an sich geschwindigkeitbestimmend* [Kinetik (b)], sofern sämtliche Folgereaktionen gegenüber dem Anhydratisierungsvorgang $2\,\mathrm{HNO_2} \rightarrow \mathrm{N_2O_3}$ so schnell verlaufen, daß sie das Zeitmaß nicht zu beeinflussen vermögen; verläuft hingegen eine der Folgereaktionen langsam genug, um die Einstellung des Anhydratisierungs*gleichgewichtes* praktisch dauernd zu gewährleisten, so wird die betreffende Folgereaktion praktisch geschwindigkeitbestimmend[11]; diese letztere formulieren *Schmid* und *Woppmann*, in Anlehnung an *Dewar*, einfach als bimolare Umsetzung zwischen Amin (Anilin) und Salpetrigsäureanhydrid:

$$\mathrm{RNH_2} + \mathrm{N_2O_3} \rightarrow \mathrm{RNHNO} + \mathrm{HNO_2},$$

ein Ansatz, der naturgemäß zu Kinetik (a) führt; ich möchte indessen einen solchen Ansatz für recht unwahrscheinlich halten[12].

Unseren vielfachen Untersuchungen über die „Kinetik der salpetrigen

---

[8] Nature (London) **166**, 642 (1950).

[9] Mh. Chem. **83**, 346 (1952).

[10] The Electronic Theory of Organic Chemistry, S. 181. Oxford: The Clarendon Press. 1949.

[11] Diese — übliche — Ausdrucksweise ist nicht ganz korrekt; in Wirklichkeit verlaufen, sofern praktisch keinerlei Stauung eintritt, alle Stufen stets gleich schnell, nur verursacht langsamer Verlauf der Folgestufen — im vorliegenden Fall — Einstellung der $\mathrm{N_2O_3}$-Hydratisierungsgeschwindigkeit auf einem $\mathrm{N_2O_3}$-Konzentrationsniveau, das seiner Gleichgewichtslage so nahe benachbart ist, daß das Verhältnis der bezüglichen Konzentrationenprodukte praktisch nicht verschieden ist von dem (K) der Konzentrationenprodukte in tatsächlicher Gleichgewichtslage.

[12] Man bedenke, daß nach diesem Ansatz $\mathrm{N_2O_3}$ ($\mathrm{NO \cdot NO_2}$) bei „Abgabe seines NO" an das Amin „seinen Restbestandteil Stickstoffdioxyd ($\mathrm{NO_2}$)" mit von Amin herrührendem Wasserstoffatom H zu Salpetrigsäure HNO zusammentreten läßt.

Säure“[13] glaube ich entnehmen zu können, daß salpetrige Säure weitgehend über die Zerfallsprodukte NO und NO_2 ihres Zerfalles

$$2\,HNO_2 \rightleftarrows NO + NO_2 + H_2O$$

reagiert; demgemäß suchte ich vor kurzem[14] für den wohl einfachsten — den anorganischen — Diazotierungsprozeß, Zersetzung von Ammoniumnitrit, einen Mechanismus zu entwickeln, der auf diesem HNO_2-Zerfall beruht und habe weiterhin[6] für wahrscheinlich gehalten, daß es dieselbe Stufenfolge ist, die den *allgemeinen*

Mechanismus der Diazotierungsreaktion

umfaßt; sein wesentlichstes Merkmal ist die Funktion der genannten Zerfallsprodukte einerseits als Oxydans, anderseits als Reduktans[15]:

K; k[16]; $2\,HNO_2 \rightleftarrows NO + NO_2 + H_2O$; k'

A_1; $\varkappa_1$; $RNH_3^+ + NO_2 \rightleftarrows RN.NO + H^+ + H_2O$; $\varkappa_1'$

$\varkappa_2$; $RN.NO + NO \rightarrow RN.NO^- + NO^+$

$RN.NO^- + H^+ \rightarrow RN.NOH$

$RN.NOH \rightarrow RN.N^+ + OH^-$

$NO^+ + OH^- \rightleftarrows HNO_2$

$$RNH_3^+ + HNO_2 = RN.N^+ + 2\,H_2O.$$

Dieser Mechanismus scheint mir nun in kürzlich erschienenen Arbeiten von *J. H. Dusenbury* und *R. E. Powell*[17] eine so wesentliche Stütze gefunden zu haben, daß ich es für angezeigt halte, einerseits ihre Ergebnisse in theoretisch angemessenerer Form, als dies seitens der Autoren geschah, zusammenzufassen (Tabellen 1 und 2)[18], und anderseits die Kinetik zu entwickeln, wie sich diese aus dem angegebenen Mechanismus ergibt.

[13] *E. Abel, H. Schmid* und jeweils *S. Babad* und *E. Römer*, Z. physik. Chem., Abt. A **132**, 55 (1928); **134**, 279 (1928); **136**, 135, 419, 429 (1928); **148**, 337 (1930).

[14] Mh. Chem. **81**, 539 (1950).

[15] Siehe auch Anm. 20.

[16] Die zugesetzten Geschwindigkeitskoeffizienten (k, $\varkappa$) bedeuten die Zahl der angeschriebenen „Reaktionslinien“ pro Zeiteinheit; K und A_1 sind Gleichgewichtskonstanten. — Der in den einzelnen Formeln verzeichnete Punkt (.) illustriert natürlich keineswegs vorliegende Bindungsverhältnisse.

[17] J. Amer. chem. Soc. **73**, 3266, 3269 (1951).

[18] Der Berechnung liegen die Zahlenwerte $4{,}6 \cdot 10^{-4}$, $1{,}86 \cdot 10^{-5}$, $4{,}4 \cdot 10^{-4}$ [*H. S. Harned* und *R. A. Robinson*, J. Amer. chem. Soc. **50**, 3174 (1928)] und $1{,}47 \cdot 10^{-14}$ für die Dissoziationskonstanten von HNO_2, NH_3, CH_3NH_2 und H_2O zugrunde (30° C). Die H^+-Konzentration entstammte geeigneten Phosphatpuffern; NH_4NO_2 bereitet aus $NaNO_2 + NH_4ClO_4$; zur Aufrechthaltung der ionalen Konzentration diente ad Tabelle 1 $NaClO_4$, ad Tabelle 2 NaCl. — In den Tabellen sowie im folgenden bedeuten eckig

Tabelle 1.

$NH_4NO_2 = N_2 + 2\,H_2O$.

$[H^+] \cdot 10^3$	$[HNO_2] \cdot 10^3$	$[NH_4^+]$	$[NH_3] \cdot 10^7$	$v \cdot 10^8$	$\frac{v}{[NH_4^+][HNO_2]} \cdot 10^4$
		0,395	2,2	128	5,1
		0,197	1,1	64	5,1
1,42	6,43	0,098	0,55	34,9	5,5
		0,049	0,27	16,6	5,3
	63,0			643	5,3
	33,9			338	5,1
	32,6			335	5,3
1,21	16,7	0,195	1,28	156	4,8
	6,7			65	5,0
	3,3			32,6	5,1
	1,62			17,5	5,5
2700	47,6		0,00057	517	5,5
110	47,3		0,014	513	5,5
15,5	42,3		0,10	371	4,5
1,13	31,3		1,4	305	5,0
0,21	12,6	0,197	7,4	140	5,6
0,078	5,5		20	51,7	4,8
0,047	3,55		34	30,5	4,4
0,010	0,79		158	9,15	5,9
0,00066	0,054		2400	0,588	5,5
					Mittel 5,2

Tabelle 2.

$CH_3NH_3^+ + HNO_2 = CH_3N.N^+ + 2\,H_2O$.

$[H^+] \cdot 10^3$	$[HNO_2] \cdot 10^3$	$[CH_3NH_3^+]$	$[CH_3NH_2] \cdot 10^9$	$v \cdot 10^8$	$\frac{v}{[CH_3NH_3^+]\,[HNO_2]} \cdot 10^4$
		0,0994	1,6	31,0	4,32
2,0	7,25	0,199	3,2	59,5	4,13
		0,399	6,4	113	3,92
	3,56			29,0	4,08
1,87	7,15	0,199	3,6	59,5	4,18
	13,75			127	4,65
75,9	9,30	0,199	0,087	78,2	4,18
7,95	8,75	0,199	0,83	75,0	4,32
2,09	7,45	0,0994	1,58	31,0	4,18
1,91	7,35	0,199	3,46	59,5	4,07
0,20	5,75	0,199	33	47,2	4,12
0,032	1,02	0,200	210	7,6	(3,7)
					Mittel 4,2

geklammerte Symbole die tatsächliche Konzentration (Mol/l); im Falle kaum differierender Konzentrationen sind Mittelwerte genommen; Reaktionsgeschwindigkeit v in (Mol/l) · Sek^{-1}.

Die in den vorausgehenden Tabellen 1 und 2 unter nun korrekter Berechnung der Versuchsdaten zusammengefaßten Ergebnisse von *Dusenbury* und *Powell* lassen in Hinblick auf die Konstanz der Werte der letzten Kolumne, bei fallweiser sehr erheblicher Variation der Versuchsbedingungen, kaum daran zweifeln, daß hier in der Tat eine von den Kinetiken (a) und (b) verschiedene — *dritte* — Kinetik (c) der Diazotierungsreaktion vorliegt, nämlich

$$\frac{d(\mathrm{RN \cdot N^+})}{dt} = \text{prop.}^{**}\ [\mathrm{AH^+}]\ [\mathrm{HNO_2}], \qquad \text{(c)}$$

eine Beziehung, die in ihren beiden Faktoren in auffälligem Gegensatz zu den bisher ermittelten Gesetzmäßigkeiten steht: Ordnung 1 in bezug auf die Rolle der salpetrigen Säure, Proportionalität der Geschwindigkeit nicht zur Amin-[A]-, sondern zur Aminiumion-[$\mathrm{AH^+}$]-Konzentration.

So verschieden nun aber auch diese drei Gesetzmäßigkeiten (a), (b), (c) sind, es muß offenbar der *gleiche* Mechanismus sein, dem sie entstammen; der vorhin angegebene Mechanismus erfüllt, wie im folgenden gezeigt wird, diese Voraussetzung —, soweit ich sehe, in Gegensatz zu den von anderen Seiten diskutierten Stufenfolgen.

In Verfolg der den einzelnen Reaktionslinien (S. 1105) zugesetzten Bezeichnungen führt dieser Mechanismus zu nachstehender

Kinetik der Diazotierungsreaktion.

Für die Reaktionsgeschwindigkeit maßgebliche Zwischenstoffe sind $\mathrm{NO_2}$, NO und RN.NO, deren stationäre Konzentrationen (st.) mit ζ, η und ξ bezeichnet seien; wie aus der Zusammenfassung der zweit- und drittangeschriebenen Reaktionslinie unmittelbar ersichtlich, ist

$$[\mathrm{NO}]_{\mathrm{st.}} = [\mathrm{NO_2}]_{\mathrm{st.}}, \quad \text{also} \quad \eta = \zeta;$$

die Stationaritätsbedingungen selbst sind:

nd ζ: $\quad k\,[\mathrm{HNO_2}]^2 + \varkappa_1'\,[\mathrm{H^+}]\,\xi = (k'\,\zeta + \varkappa_1\,[\mathrm{AH^+}])\,\zeta,$

nd ξ: $\quad \varkappa_1\,[\mathrm{AH^+}]\,\zeta = (\varkappa_1'\,[\mathrm{H^+}] + \varkappa_2\,\zeta)\,\xi,$

demgemäß

$$\xi = \frac{\varkappa_1\,[\mathrm{AH^+}]\,\zeta}{\varkappa_1'\,[\mathrm{H^+}] + \varkappa_2\,\zeta},$$

und weiterhin unter Einsetzung von ξ:

$$k'\,\varkappa_2\,\zeta^3 + (k'\,\varkappa_1'\,[\mathrm{H^+}] + \varkappa_1\,\varkappa_2\,[\mathrm{AH^+}])\,\zeta^2 - k\,\varkappa_2\,[\mathrm{HNO_2}]^2\,\zeta - \\ - k\,\varkappa_1'\,[\mathrm{H^+}]\,[\mathrm{HNO_2}]^2 = 0,$$

$$v = \frac{d(\mathrm{RN \cdot N^+})}{dt} = \varkappa_2\,\xi\,\zeta = \varkappa_2\,\frac{\varkappa_1\,[\mathrm{AH^+}]\,\zeta^2}{\varkappa_1'\,[\mathrm{H^+}] + \varkappa_2\,\zeta}.$$

Diese sehr komplizierte Geschwindigkeitsbeziehung vereinfacht sich außerordentlich je unter der Voraussetzung, daß

α) entweder $\varkappa_1' [H^+] \gg \varkappa_2 \zeta$,

β) oder $\varkappa_1' [H^+] \ll \varkappa_2 \zeta$.

Ad α: Diese Voraussetzung deckt den Fall, daß der eigentlichen Diazotierungsreaktion ($\varkappa_2$) praktisch das aus der Zusammenziehung zweier Teilgleichgewichte sich ergebende Gleichgewicht

$$2\,HNO_2 + RNH_3^+ \rightleftarrows RN.NO + NO + H^+ + 2\,H_2O$$

vorgeschaltet ist mit der Gleichgewichtskonstante $\frac{k}{k'} \cdot \frac{\varkappa_1}{\varkappa_1'} = K A_1$. Stationaritätsbedingung:

$$k\,[HNO_2]^2 = k'\,\zeta^2,$$

$$\zeta = \sqrt{K} \cdot [HNO_2],$$

$$v = \frac{d(RN \cdot N^+)}{dt} = \varkappa_2\,\xi\,\zeta = \varkappa_2 A_1 \frac{[AH^+]}{[H^+]}\,\zeta^2 = \varkappa_2 K A_1 \frac{[AH^+]\,[HNO_2]^2}{[H^+]} =$$

$$= \varkappa_2 \frac{K A_1}{D}\,[A]\,[HNO_2]^2, \qquad \text{(a)}$$

wenn D die Dissoziationskonstante von AH^+ bedeutet.

Es ist dies die wohlbekannte Geschwindigkeitsformel [Kinetik (a)], die an Hand des Prototyps des Diazotierungsvorganges, des Zerfalls von Ammoniumnitrit, vor nun mehr als zwanzig Jahren in „unserem" Institute für physikalische Chemie von mir in Verein mit meinen ausgezeichneten Mitarbeitern erstmalig ermittelt und zu Ehren *M. Bodensteins* in dem ihm gewidmeten Festband veröffentlicht wurde.

Ad β: Diese Voraussetzung deckt Fälle, in denen bei entsprechend geringem Betrage der H^+-Konzentration und/oder des Geschwindigkeitskoeffizienten $\varkappa_1'$ die Gegenreaktion der $\varkappa_1$-Reaktionslinie praktisch ausschaltet, so daß die Diazotierungsreaktion zu

$$RNH_3^+ + NO_2 + NO\,(= + N_2O_3) \rightarrow RN.NO^- + NO^+ + H^+ + H_2O$$

entartet, *ohne aber daß Salpetrigsäureanhydrid (N_2O_3) zu geschwindigkeitmitbestimmender Komponente wird.*
Ist solcherart

$$\frac{\varkappa_1 \varkappa_1'}{\varkappa_2}\,[H^+]\,[AH^+] \ll [HNO_2]^2,$$

so lautet die Stationaritätsbedingung:

$$k\,[HNO_2]^2 = (k'\,\zeta + \varkappa_1\,[AH^+])\,\zeta,$$

$$\zeta = \frac{\varkappa_1\,[AH^+]}{2\,k'} \left\{ \sqrt{\frac{4\,k\,k'\,[HNO_2]^2}{\varkappa_1^2\,[AH^+]^2} + 1} - 1 \right\},$$

$$v = \varkappa_1\,[AH^+]\,\zeta = \frac{\varkappa_1^2\,[AH^+]^2}{2\,k'} \{W - 1\},$$

wo W den Wurzelausdruck bedeutet.

Diese Beziehung ist zweier Extremwerte fähig, je nachdem

$$^{19}\left(\frac{[HNO_2]}{\varkappa_1[AH^+]}\right)^2 \begin{matrix}\beta_1\\ \ll \\ \gg \\ \beta_2\end{matrix} 1.$$

Ad β_1:
$$\zeta = \frac{k}{\varkappa_1}\frac{[HNO_2]^2}{[AH^+]},$$
$$v = \frac{d(RN\cdot N^+)}{dt} = k\,[HNO_2]^2;$$

Kinetik (b): Diazotierungsgeschwindigkeit wohl proportional dem Quadrate der HNO_2-Konzentration, aber unabhängig von dem zu diazotierenden Amin, wie dies fallweise von *E. D. Hughes, C. K. Ingold* und *J. H. Ridd*[8] und von *H. Schmid* und *A. Woppermann*[9] gefunden wurde.

Ad β_2:
$$\zeta = \sqrt{\frac{k}{k'}}\,[HNO_2] = \sqrt{K}\,[HNO_2],$$
$$v = \frac{d(RN\cdot NO^+)}{dt} = \varkappa_1\sqrt{K}\,[AH^+]\,[HNO_2];$$

Kinetik (c): Diazotierungsgeschwindigkeit proportional der ersten Potenz der HNO_2-Konzentration, bei gleichzeitiger Proportionalität nicht zur Amin-[A]-, sondern zur Aminiumion-[AH^+]-Konzentration; es ist die Kinetik[20], die letzthin *Dusenbury* und *Powell*[17] gefunden hatten[21, 22].

---

[19] Bloß $\varkappa_1$, nicht aber k und k', ist im vorliegenden Falle spezifischer Natur.

[20] Es sei bemerkt, daß die Kinetiken (b) und (c) — nicht aber (a) — sich auch aus einem Mechanismus ableiten ließen, innerhalb dessen sowohl NO_2 als NO als Oxydans fungieren und, abgesehen von dem HNO_2-Zerfall, praktisch keinerlei Gegenreaktionen ins Spiel treten würden — Zwischenprodukte einerseits RNH und RNH^+, anderseits NO^- —, doch liegt keine Nötigung vor, einen solchen Parallelmechanismus anzunehmen; auch scheint mir das Auftreten insbesondere des letztgenannten Zwischenstoffes (NO^-), der über NOH leichthin zu N_2O-Entwicklung führen könnte, gegen den Bestand eines solchen Reaktionsweges zu sprechen.

[21] Vgl. hierzu die interessanten Bemerkungen von *A. T. Austin, C. K. Ingold* und *J. H. Ridd*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 555 (1952), „Notes".

[22] In einer soeben erschienenen Arbeit [*A. Bothnes-By* und *L. Friedman*, J. chem. Physics **20**, 459 (1952)] versuchen die Verfasser den Mechanismus der zu N_2O führenden Reaktion zwischen Hydroxylamin und salpetriger Säure

$$NH_2OH + HNO_2 = N_2O + 2\,H_2O$$

nach der „tracer"-Methode (N^{15}; O^{18}) zu eruieren, wobei sich Zwischenbildung von untersalpetriger Säure zu offenbaren scheint. Nun halte ich es für recht wahrscheinlich, daß der Verlauf der genannten Reaktion gleichfalls diazoartig ist [siehe auch *L. F. Audrieth*, J. physic. Chem. **34**, 538 (1930)], über NO_2 und NO zu „hydroxyliertem Diazohydroxyd" OHN.NOH führend, das ist zu untersalpetriger Säure — oder wenigstens zu einer Verbindung gleicher Zusammensetzung wie diese — mit anschließendem Zerfall zu N_2O und Wasser; unsere seinerzeit begonnenen Untersuchungen über

Aus dem vorliegend entwickelten Mechanismus der Diazotierungsreaktion fließen somit alle experimentell bisher ermittelten, die genannte Umsetzung betreffenden kinetischen Gesetzmäßigkeiten, so verschieden diese auch in ihren extremen Formulierungen sind; der allgemeine Fall ihrer „Mischung" führt naturgemäß zu recht komplizierten algebraischen Zusammenhängen, wie solche in der Tat aufgefunden wurden[9]. Dem angegebenen Mechanismus dürfte daher ein erhebliches Maß von Wahrscheinlichkeit zukommen. Hingegen kann die aus einem umfangreichen und sorgfältigen Versuchsmaterial von *Schmid* und *Woppmann* jüngst abgeleitete Reaktionenfolge — „gänzlich abweichend" nennen sie die Autoren[23] von dem meinerseits schon bei früherer Gelegenheit und nun erneut vorgetragenen Mechanismus — mit den erweiterten experimentellen Befunden wohl nicht in Einklang gebracht werden; und das gleiche gilt für die dieser Reaktionenfolge entspringende, von den Verfassern ausführlich diskutierte Kinetik, die eben nur einen *Teil* der Gesetzmäßigkeiten [Beziehungen (a) und (b)] zu decken vermag.

Zusammenfassung.

Die experimentelle Verfolgung der Diazotierungsreaktion — gleicherweise der anorganischen, aliphatischen, aromatischen — hat zu sehr eigenartigen Ergebnissen geführt, indem jeweils unter geeigneten — extremen — Versuchsverhältnissen drei verschiedenartige Geschwindigkeitsbeziehungen experimentell ermittelt wurden:

Diazotierungsgeschwindigkeit:

$$\text{prop.} \left[\frac{\text{Amin}}{\text{NH}_3}\right] [\text{HNO}_2]^2,$$

$$\text{prop.}^* [\text{HNO}_2]^2,$$

$$\text{prop.}^{**} \left[\frac{\text{Aminium}^+\text{-Ion}}{\text{NH}_4^+\text{-Ion}}\right] [\text{HNO}_2].$$

Es wird in Verfolg früherer Überlegungen ein Mechanismus entwickelt, der diese drei Beziehungen umfaßt; seine wesentlichen Merkmale sind einerseits die Reaktionsweise der Salpetrigsäure über ihre Zerfallsprodukte NO_2 und NO, und anderseits die Aufeinanderfolge zweier Reaktionslinien mit je einem dieser beiden Produkte als Partner, NO_2 als Oxydans, NO als Reduktans fungierend. Es scheint, daß sämtliche bei der Diazotierungsreaktion bisher gewonnenen kinetischen Erfahrungen diesem Mechanismus eingeordnet werden können.

diese letztere Reaktion [*E. Abel, J. Proisl* und *A. Orlicek*, Mh. Chem. **72**, 1 (1938)] haben leider aus politischen Gründen keine Fortsetzung finden können. Daß Stickstoff aus Ammoniumnitrit und Stickoxydul aus Hydroxylamin und salpetriger Säure dem gleichartigen Reaktionsweg zu entstammen scheinen, sei jedenfalls besonders angemerkt.

[23] L. c., S. 361, Anm. 37.

Über den Verlauf der Reaktion zwischen Wasserstoffsuperoxyd und salpetriger Säure.

Von

E. Abel, k. M. d. Österr. Akad. d. Wiss., London.

(Eingelangt am 14. Juni 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 19. Juni 1952.)

In Verfolg der Frage nach der Natur der Zwischenverbindung, die im Laufe der Reaktion zwischen Wasserstoffsuperoxyd und salpetriger Säure fallweise durch vorübergehende Verfärbung der Lösung kenntlich wird, und in der man vielfach intermediäre Bildung von persalpetriger Säure zu erkennen meint, habe ich vor einiger Zeit[1] einen Mechanismus der genannten Reaktion diskutiert, wie ein solcher sich mir in seinen Hauptlinien datzubieten schien; diese waren in ihrer Bruttoform die beiden aus der Kenntnis der salpetrigen Säure nahegelegten Vorgänge:

$$3\,HNO_2 \rightarrow HNO_3 + 2\,NO + H_2O$$

$$2\,NO + H_2O_2 \rightarrow 2\,HNO_2$$

$$H_2O_2 + HNO_2 \rightarrow HNO_3 + H_2O.$$

Nun haben in einer jüngst erschienenen Arbeit *E. Halfpenny* und *P. L. Robinson*[2] nachgewiesen, daß die Wasserstoffsuperoxyd-Salpetrigsäure-Reaktion durch H^+-Ionen katalysiert werde, und zwar in durchaus ausgeprägter Weise; der vorhin angegebene Mechanismus birgt offensichtlich keinerlei Anhaltspunkte für solche positive Katalyse und kann daher wider Erwarten in dieser Form nicht zu Recht bestehen.

Die Autoren verwenden vorteilhafterweise den Kunstgriff, den Umsatz in Gegenwart von Nitrit ablaufen zu lassen, wodurch dieser bei automatisch sich einstellender Konstanz der Salpetrigsäurekonzentration bruttogemäß zu Reaktion zwischen Wasserstoffsuperoxyd und Nitrit wird:

$$H_2O_2 + NO_2^- \rightarrow NO_3^- + H_2O.$$

---

[1] Mh. Chem. 80, 449 (1949).

[2] J. chem. Soc. London 1952, 928, 939.

Für die Anfangsgeschwindigkeit (0) ergab sich[3]:

$$v_0 = -\left(\frac{d(H_2O_2)}{dt}\right)_0 = \left(\frac{d(NO_3^-)}{dt}\right)_0 = k\,[H_2O_2]_0\,[H^+]_0\,[HNO_2],$$

eine Beziehung, die sich unter den obwaltenden Versuchsbedingungen offenbar auch schreiben läßt:

$$v_0 = \varkappa\,[HNO_2]^2\,\frac{[H_2O_2]_0}{[NO_2^-]_0}, \qquad \varkappa = k\,K_1$$

(K_1 = Dissoziationskonstante von HNO_2),

ohne daß die Verfasser von dieser Form — sei es in ihrer differentiellen, sei es in ihrer integrierten Form — Gebrauch machen. Sind a, b, c die Anfangskonzentrationen (Mol/l) von H_2O_2, HNO_2, NO_2^- und ist x die dem Zeitpunkt t zugeordnete Abnahme von H_2O_2, so ist:

$$\frac{dx}{dt} = \varkappa\,c^2\,\frac{a-x}{b-x},$$

$$x - (a-b)\ln\frac{a}{a-x} = \varkappa\,c^2\,t.$$

Diese Beziehung ist nicht uninteressant, denn sie entartet für $a = b$, also für gleiche Konzentrationen an Wasserstoffsuperoxyd und Nitrit, zu

$$x = \varkappa\,c^2\,t,$$

zu linearem Zusammenhang zwischen Reaktionsausmaß und Reaktionsdauer und lediglicher Abhängigkeit der Geschwindigkeit von der Salpetrigsäurekonzentration, bei gleichzeitigem Grenzübergang von kovexem zu konkavem x—t-Verlauf, je nachdem[4] $a \gtrless b$.

Es sind, wie bereits bemerkt, lediglich Anfangsgeschwindigkeiten, die von *Halfpenny* und *Robinson* bei recht beschränkter Variation der Versuchsbedingungen zahlenmäßig angegeben werden, doch bemühte ich mich, an Hand der publizierten x—t-Kurven zur Ausdehnung des Versuchsfeldes zu gelangen und an diesem erweiterten Zahlenmaterial die integrierte Formel zu prüfen. Diese liefert eine Geschwindigkeitskonstante, die von der sich aus den Anfangsbedingungen (Tabelle 1) ergebenden nicht in höherem Grade abweicht, als Rückrechnung aus der zeichnerischen Darstellung es erwarten läßt, so daß die von den Autoren angegebene, hier in etwas andere Form gekleidete Kinetik im

---

[3] Von etwaiger Stauung von Zwischenverbindungen sei abgesehen.

[4] Die Verfasser scheinen diese Eigenartigkeit nicht bemerkt zu haben, denn ihre Versuchsbedingungen beschränken sich durchwegs auf $a > b$. Der Fall dürfte überhaupt nicht allzu häufig sein, daß bei einer einfachen bimolaren Bruttoumsetzung eine der beiden Komponenten nicht nur nicht als „Faktor", sondern als „Quotient" in die Geschwindigkeitsgleichung eintritt.

Umfange nahezu bis zum Aufbrauch von Nitrit wohl als gesichert gelten kann:

$$\varkappa = \frac{v_t}{]HNO_2]^2} \frac{[NO_2^-]_t}{[H_2O_2]_t} = 1{,}19 \cdot 10^2 \,[(\text{Mol/l})^{-1}, \text{Min.}^{-1};\ 19^\circ\text{ C}],$$

$$k = \frac{\varkappa}{K_1} = \frac{1{,}19 \cdot 10^2}{5{,}3 \cdot 10^{-4}}{}^{5} = 2{,}24 \cdot 10^5 \,[(\text{Mol/l})^{-2}, \text{Min.}^{-1};\ 19^\circ\text{ C}]^6.$$

Tabelle 1.
19° C.

$[H_2O_2]_0 \cdot 10^3$	$[HNO_2] \cdot 10^3$	$[NO_2^-]_0 \cdot 10^3$	$v_0 \cdot 10^4$	$\varkappa \cdot 10^{-2}$
59			6,3	1,26
117	1,56		11,4	1,15
176			19,3	1,29
	1,25	28,6	7,44	1,30
106	1,40		8,60	1,17
	1,55		10,85	1,21
	1,71		13,70	1,25
		17,2	8,14	1,13
51	1,55	22,8	6,00	1,11
		28,6	4,57	1,06
				Mittel 1,19

Unter diesen Umständen wird die Frage nach dem

Mechanismus,

der zu der genannten Kinetik führt, eine recht bedeutungsvolle. Rein formal ließe sich dieser aus geschwindigkeitbestimmender Umsetzung zwischen H_2O_2 und NO^+-Kation ableiten, dessen Konzentration dem Produkte aus der HNO_2- und H^+-Konzentration proportional ist. *Halfpenny* und *Robinson* halten einen solchen Reaktionsweg mit Recht für sehr unwahrscheinlich; sie nehmen vielmehr als geschwindigkeitbestimmend direkte oxydative Bildung von persalpetriger Säure HO_2NO aus Wasserstoffsuperoxyd und salpetriger Säure an:

$$H_2O_2 + HNO_2 \rightarrow HO_2NO + H_2O,$$

und führen die Salpetersäurebildung auf deren Zerfall in OH-Radikal und NO_2 und Zusammenschluß dieser Bruchstücke zu HNO_3 zurück:

$$HO_2NO \rightarrow OH + NO_2 \rightarrow HNO_3;$$

[5] *A. Klemenc* und *E. Hayek*, Mh. Chem. **53/54**, 407 (1926).

[6] *Halfpenny* und *Robinson* geben den Zahlenwert dieser Konstanten zu $8{,}4 \cdot 10^3$ an, doch bezieht sich dieser auf das von den Verfassern verwendete Reaktionsvolumen von 35 ccm, beträgt also, bezogen auf Mol/l, $8{,}4 \cdot 10^3 \times \times 28{,}6 = 2{,}40 \cdot 10^5$.

die so sehr charakteristische H^+-Ionenkatalyse bauen die Autoren nicht eigentlich in den Mechanismus ein, sondern betrachten sie „from an esterification angle" als Ergebnis einer Anlagerung von H^+-Ion an HNO_2. In Hinblick auf meine vielfachen Erfahrungen auf dem Gebiete der Kinetik der salpetrigen Säure möchte ich eine solche — willkürliche — Annahme wohl als sicherlich unzutreffend bezeichnen.

Dürfte diese negative Aussage ziemlich unbestritten sein, so ist die positive Beschreibung der Sachlage kaum gleicherweise sichergestellt. Nach allem, was wir von der Oxydationsweise des Wasserstoffsuperoxyds wissen, halte ich es für recht unwahrscheinlich, daß H_2O_2 seinen Superoxyd-Sauerstoff unmittelbar an salpetrige Säure abgibt. Ich glaube vielmehr, daß es zunächst zu einer mit ihren Komponenten im Gleichgewicht stehenden *salzartigen* Verbindung kommt zwischen H_2O_2 als (schwache) Säure und HNO_2 in ihrer amphoteren Wirkungsweise als „Nitrosylhydroxyd" $NO^+ \cdot OH^-$ [7], zur Bildung von — praktisch undissoziiertem — saurem Nitrosylperoxyd[8]:

$$K_2; \quad H_2O_2 + HNO_2 \rightleftarrows HO_2^- \cdot NO^{+[9]} + H_2O,$$

der Konzentration

$$[HO_2^- \cdot NO^+] = K_2 [H_2O_2] [HNO_2],$$

und daß dieses Peroxyd es ist, das in relativ langsamer, zeitbestimmender Reaktion mit H^+-Ion zu Nitrosylion (zu elektrolytisch — wohl schwach — dissoziiertem Nitriniumsalt[10]) führt:

$$\underline{\gamma; \quad HO_2^- \cdot NO^+ + H^+ \rightarrow H_2O_2 + NO^{+[11]};}$$

---

[7] „Nitriniumhydroxyd" (*E. Abel*, siehe Anm. 1); „Nitrosoniumhydroxyd" [siehe z. B. *J. D. S. Goulden, C. K. Ingold* und *D. J. Millen*, Nature (London) **165**, 565 (1950)].

[8] Saures „Nitrinium-", „Nitrosoniumperoxyd", isomer mit Salpetersäure; siehe die vorausgehende Anmerkung.

[9] Die Zeichen + und — mögen den Charakter der Verbindung illustrieren.

[10] Als Salz der salpetrigen Säure gäbe dies bruttogemäß die Umsetzung

$$2\,HNO_2 \rightarrow NO^+ \cdot NO_2^- + H_2O,$$

katalysiert durch H_2O_2, Bildung eines Salzes formelgleich mit Salpetrigsäureanhydrid N_2O_3. — Demgemäß dürfte dem kinetischen Sachverhalt auch die Formulierung entsprechen: geschwindigkeitbestimmend für die Umsetzung zwischen Wasserstoffsuperoxyd und salpetriger Säure zu Salpetersäure sei die durch Azidität geförderte [ermöglichte (?)] Umsetzung zwischen saurem Nitriniumperoxyd und Nitrit.

[11] Die zeitbestimmende Reaktion ist unterstrichen; γ ist der bezügliche Geschwindigkeitskoeffizient; k (S. 1112) $= \gamma K_2$.

hieran schließen sich im Tempo dieser Reaktion die Folgeschritte:

$$NO^+ + H_2O_2 \rightarrow NO^+ \cdot OH + OH \rightarrow NO^+(OH)_2{}^{12} \rightarrow NO_2{}^+ + H_2O$$

$$NO_2{}^+ + OH^- \rightleftarrows HNO_3 \rightleftarrows NO_3{}^- + H^+$$

$$H_2O \rightleftarrows H^+ + OH^-$$

$$^{13}\ H_2O_2 + HNO_2 \rightarrow NO_3{}^- + H^+ + H_2O.$$

Ob die Verbindung, die als persalpetrige Säure angesprochen wird, etwa saures Nitrosylperoxyd ist — man beachte die Identität der Bruttozusammensetzungen —, bleibe dahingestellt; jedenfalls kann sich auch[14] nach diesem Mechanismus — im Nebenwege — Stickstofftetroxyd bilden, indem Nitrosylion und im Reaktionsverlauf gebildetes Nitration zu N_2O_4 zusammentritt:

$$NO^+ + NO_3{}^- \rightarrow^{15} N_2O_4\ (+ H_2O \rightarrow HNO_3 + HNO_2),$$

zu solcher Bildung und Anreicherung um so befähigter, je höher die Konzentration an $NO_3{}^-$, je weiter also die Reaktion zwischen Wasserstoffsuperoxyd und salpetriger Säure fortgeschritten ist; dies stände mit Beobachtungen im Einklang.

Zusammenfassung.

Der Verlauf der Reaktion zwischen Wasserstoffsuperoxyd und salpetriger Säure wird vom Standpunkt ihrer Kinetik und ihres Mechanismus besprochen.

---

[12] Dieser Weg der Oxydation über OH-Addition und nachträgliche Anhydratisierung ist gewiß auffallend, doch scheint mir die gewonnene Kinetik kaum eine andere Möglichkeit zuzulassen.

[13] In der Gesamtheit.

[14] Siehe Anmerkung 1.

[15] Die Gegenreaktion kommt im vorliegenden Falle wohl kaum in Betracht.

Hochradioaktive Zucker.

Von

L. Sverak, H. Bilek und E. Broda.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 2 Abbildungen.

(Eingelangt am 11. Juni 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 19. Juni 1952.)

Durchführung der Photosynthese.

Am Kohlenstoff markierte Zucker werden ähnlich wie andere markierte Pflanzenstoffe[1] zweckmäßig in der Weise hergestellt, daß ein grünes Blatt zur Assimilation von radioaktiver Kohlensäure veranlaßt wird und dann die Zucker aus dem Blatt isoliert werden. Solche Biosynthesen radioaktiver Zucker sind wiederholt ausgeführt worden[2] und die Produkte sind auch käuflich. Zur Erleichterung der Abtrennung werden den Lösungen wägbare Mengen der reinen inaktiven Zucker als Träger zugesetzt[2]. Zur Untersuchung des Stoffwechsels *sehr kleiner* Gewebe, besonders auch von *Gewebskulturen*, sind jedoch Zucker notwendig, die nicht nur chemisch rein sind, sondern auch *besonders hohe spezifische Aktivität* (Aktivität pro Masseneinheit) besitzen. Wir haben nun ohne Verwendung von inaktiven Trägern Glukose und Fruktose erzeugt, deren spezifische Aktivität die der nach der älteren Methode hergestellten Zucker bei weitem übertrifft.

Zur Erzielung hoher spezifischer Aktivität soll eine möglichst große Menge einer möglichst hochaktiven Kohlensäure assimiliert werden. Das Blatt soll gerade groß genug sein, um die dargebotene Kohlensäure während der Versuchsdauer praktisch vollständig aufnehmen zu können. Die uns vorläufig zur Verfügung stehende Kohlensäure, die wir als Bariumsalz aus Harwell bezogen haben, enthält nur 2,2% Radiokohlen-

---

[1] Siehe z. B. *H. Schönfellinger* und *E. Broda*, Mh. Chem. **83**, 837 (1952).

[2] *M. Calvin, C. Heidelberger, J. Reid, B. Tolbert* und *F. Yankwich*, Isotopic Carbon. New York. 1948.

säure; wir hoffen, später konzentrierteres $BaCO_3$ erhalten zu können. Die Gewichte der Blätter (Solanum Hendersonii) haben wir allmählich bis auf 8 mg (wasserfrei gerechnet) gesenkt; dies entspricht einem Frischgewicht von 40 mg und einer Oberfläche von $2 \times 2{,}5$ qcm. Was nun die dargebotene Menge Kohlensäure betrifft, so war sie einerseits dadurch beschränkt, daß Kohlensäure in einer Konzentration von mehr als 10% von der Pflanze nicht mehr gut aufgenommen wird; anderseits dadurch, daß die Photosynthese zur möglichsten Vermeidung unerwünschter Stoffwechselvorgänge (Umwandlung der Zucker in andere Stoffe) nicht über einen Tag hinaus ausgedehnt werden sollte. Das Volumen der Photosynthesekammer betrug 16 ccm. Daher war die höchste einsetzbare Kohlensäuremenge etwa 4 mg. Dies entspricht in unserem Falle etwa 125 Mikrocurie.

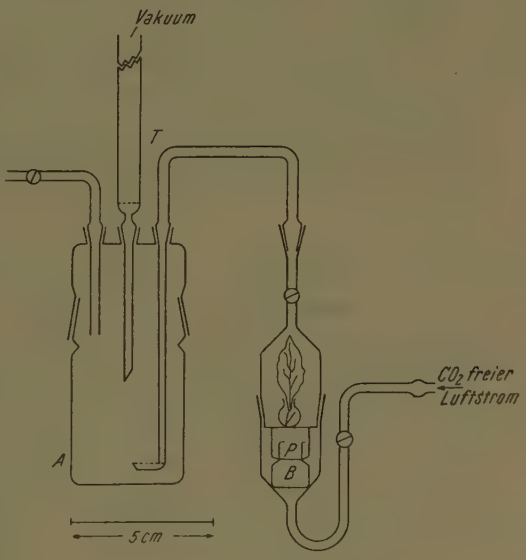


Abb. 1.

Die Kammer ist in Abb. 1 dargestellt. Sie unterscheidet sich von der Kammer nach *Calvin*[2] im wesentlichen durch ihr kleineres Volumen. Das Blatt, das zuvor an der Pflanze 24 Stdn. „hungern" gelassen worden war, indem es durch schwarzes Papier verhüllt wurde, wurde in die wassergefüllte Vase *V* gesetzt. Sodann wurde die Kammer durch Durchleiten eines CO_2- freien Luftstromes gespült und ungefähr soweit evakuiert, daß bei der Entwicklung der Kohlensäure wieder Atmosphärendruck entstand. Die Kohlensäure wurde aus dem Bariumkarbonat in *B* durch Auffließenlassen von verdünnter Perchlorsäure aus *P* freigesetzt. Die Säure wurde durch vorsichtiges Neigen der ganzen Kammer zum Fließen gebracht.

Die Kammer mit dem Blatt wurde einen Tag lang dem Sonnenlicht ausgesetzt. Besondere Versuche zeigten, daß innerhalb dieser Zeit der allergrößte Teil der Kohlensäure aufgenommen wird. Diese Versuche bestanden darin, daß nach Versuchsende ein CO_2-freier Luftstrom durch die Kammer, das Absorptionsgefäß *A* und den Turm *T* gesaugt wurde. *A* und *T* waren mit n/10 Lauge gefüllt. Die Lauge wurde dann auf Radioaktivität geprüft. Bei den Photosynthesen mit aktivem CO_2 wurde allerdings manchmal auf die Analyse verzichtet, da das vollständige Austreiben des CO_2 viele Stunden beansprucht und während dieser Zeit Stoffwechselvorgänge im Blatt stattfinden. (Während des Austreibens ist nicht nur Umwandlung der Zucker in andere Pflanzenstoffe, sondern auch Atmung zu fürchten.)

Analysenmethoden.

Die Zuckerbestimmungen wurden nach *Hagedorn-Jensen* vorgenommen. Erfahrung hat gelehrt, daß nach dieser Methode auch manche anderen organischen Stoffe mitbestimmt werden, soweit solche in den Lösungen vorhanden sind[3]. Man darf aber jedenfalls erwarten, daß die Analysenwerte den wahren Werten um so näher kommen, je weiter die Reinigung der Lösungen fortschreitet.

Die Aktivitäten wurden mit Glimmerfenster-Zählrohren bestimmt, indem den Lösungen je $^1/_{100}$ ccm entnommen, auf ein Glasschälchen gesetzt, dort getrocknet und schließlich unter das Zählrohrfenster geschoben wurde. Das Zählrohr mußte einmal während der hier beschriebenen Versuche gewechselt werden. Die Ausbeuten der beiden Zählrohre wurden in Eichversuchen in der gegebenen Anordnung zu 0,90 bzw. 1,46% bestimmt. Für die Tabellen 2 bis 4 werden die gemessenen Aktivitäten mit Hilfe der genannten Ausbeutefaktoren auf 100% Zählausbeute, also auf die tatsächlichen Zerfallszahlen (pro Minute) berechnet. (Mit Hilfe des Gaszählrohres[4] könnte auch wirklich mit annähernd 100% Ausbeute gemessen werden.)

Extraktion der Zucker.

Nach einer Anzahl von Vorversuchen, die zunächst von den Empfehlungen der Literatur[2] ausgingen, wurde ein zur Erzeugung möglichst hochaktiver Zucker geeignetes Extraktionsverfahren entwickelt. Der Hauptunterschied gegenüber den älteren Verfahren liegt darin, daß die Fällung der Stärke als Jodverbindung aus einem wäßrigen $CaCl_2$-haltigen Extrakt des Blattes als zu verlustreich unterbleibt; infolge der Kleinheit der Masse unserer Blätter ist — ohne Trägerzusatz — die gesamte vorhandene Stärkemenge zu klein, der in Lösung verbleibende Bruchteil daher zu groß. Es besteht dementsprechend keine vernünftige Möglichkeit, reine Glukose durch Hydrolyse reiner Stärke zu erhalten.

Statt dessen reinigen wir den wäßrigen Extrakt (ohne $CaCl_2$-Zusatz) nach der Hydrolyse durch *Ionenaustausch* und trennen sodann die einzelnen Zucker voneinander und von nicht ionisierten Begleitstoffen durch *Papierchromatographie*. Das Verfahren läßt sich auch auf den alkoholischen Extrakt anwenden, der noch vor dem wäßrigen Extrakt aus dem Blatt erhalten wird. Der alkoholische Extrakt enthält bedeutend mehr und höheraktive Glukose und Fruktose als der wäßrige Extrakt. Nach den Angaben der Literatur[2] konnte auch der Alkoholextrakt bisher nur unter Zusatz von inaktiven Trägern auf reine Zucker (Glukose, Fruktose, Saccharose) aufgearbeitet werden; darunter muß aber natürlich wieder die spezifische Aktivität leiden.

Es ergibt sich nun die folgende Arbeitsvorschrift: Das Blatt wird nach beendeter Photosynthese mit heißem 80%igem Alkohol getötet, in mehrere

[3] Siehe *H. Wanner*, Helv. chim. Acta **35**, 460 (1952).

[4] *O. Feldstein* und *E. Broda*, Nature (London) **168**, 599 (1951) und unveröffentlicht.

kleine Stücke zerschnitten und mit dem gleichen Alkohol einige Stunden im *Soxhlet*-Apparat extrahiert. Der Extrakt wird in einer Schale unter mehrmaligem Wasserzusatz zur Trockne eingedampft. Dieser Rückstand wird in einem Scheidetrichter mit Wasser und Äther behandelt. Das Wasser wird mehrmals mit Äther gewaschen, der Äther mit Wasser. Die wäßrigen Lösungen werden vereinigt (Fraktion „*Z*") und am Dampfbad von gelöstem Äther befreit. Die Ätherlösungen und der Teil des Extrakts, der beim Eindampfen zur Trockne in einen unlöslichen Zustand übergegangen ist, werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht weiter verwendet.

Das mit Alkohol extrahierte Blatt wird nun getrocknet und dann mit Wasser extrahiert. Zu diesem Zweck wird das Blatt zunächst mit zirka 1 bis 2 ccm Wasser im Mikrohomogenisator behandelt. Dann wird das Homogenisatorröhrchen einige Min. ins siedende Wasserbad gehängt und die Lösung durch Zentrifugieren vom Ungelösten getrennt. Dann wird wieder heißes Wasser zugefügt und diese Art der Extraktion 5- bis 6mal wiederholt. Die vereinigten Extrakte werden in einem Kölbchen zur Trockne eingedampft und zur Hydrolyse der Stärke mit zirka 4 ccm 10%iger H_2SO_4 im Ölbad etwa 5 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Dann wird die Lösung zur Entfernung der Schwefelsäure durch eine Anionenaustauscherkolonne (Lewatit M in der Hydroxylform) geschickt und die Kolonne gut gewaschen. Auf diese Weise wird die Fraktion „*S*" gewonnen.

Die Fraktionen *Z* und *S* werden nun von ionisierbaren Stoffen, wie Karbonsäuren, Aminosäuren usw. gereinigt. Dies geschieht, indem die beiden Lösungen getrennt durch je eine Kolonne geschickt werden, die abwechselnd etwa je 5 Segmente aus Kationen- (Lewatit KS) und Anionen- (Lewatit M) Austauscher enthalten. Jedes Segment schließt zirka 5 g locker gepacktes grobkörniges Harz in der Wasserstoff- bzw. Hydroxylform ein. Das Harz muß vor der Verwendung zur möglichst weitgehenden Entfernung löslicher Anteile sehr gründlich mit Wasser gewaschen werden. Es zeigt sich, daß die Säule in verschiedenen Versuchen zwischen einem Drittel und zwei Dritteln der zugeführten Aktivität und auch ungefähr den gleichen Bruchteil der organischen Substanz zurückhält, auf die die Bestimmungsmethode von *Hagedorn-Jensen* anspricht. Zucker werden aber, wie besondere Versuche bestätigt haben, nicht zurückgehalten.

Die Tropfgeschwindigkeit beträgt etwa 4 bis 6 Tropfen/Min. Nachher wird mit 400 ccm Wasser gewaschen. Die durchgeflossene Lösung wird dann durch Blauband filtriert. Die Daten der Tabelle 1 zeigen auf Grund eines typischen Versuches, daß durch eine Verlängerung der Kolonne nicht viel zu gewinnen wäre. Die Werte wurden erhalten, indem das Harz nach dem Durchfluß einer *Z*-Fraktion getrocknet und dann als solches in dicker Schicht unter das Zählrohrfenster gebracht wurde. „A" bezeichnet anionen-, „K" kationenaustauschendes Harz. Aus den „*S*"-Fraktionen nehmen die Harze weniger Aktivität an.

Tabelle 1.

	Nummer des Segments								
	1 K	2 A	3 K	4 A	5 K	6 A	7 K	8 A	9 K
Relative Aktivität in willkürlichen Einheiten	425	710	17	53	9	29	5	21	3

In einem Versuch wurde besonders darauf geprüft, ob radioaktive Aminosäuren, die sich während der Photosynthese gebildet haben können durch die Säule laufen. Der durchgetretenen Lösung einer *Z*-Fraktion wurde inaktives Aminosäuregemisch als Träger zugesetzt, das durch Hydrolyse von Kasein erhalten worden war. Dann wurden die Aminosäuren nach *Neuberg* und *Kerb*[5] mit Hg-Ion gefällt, der Niederschlag unter Zusatz eines großen Überschusses an inaktiver Glukose umgefällt, das Hg mit H_2S abgetrennt, die verbleibende Lösung eingedampft und der Rückstand auf Aktivität geprüft. Er erwies sich als inaktiv[6].

Man darf demnach damit rechnen, daß die Fraktionen *Z* und *S* nur mehr unionisierte Stoffe, wie Zucker und Alkohole, enthalten. Diese müssen nun chemisch voneinander getrennt werden. Da es sich um Bruchteile von Milligrammen handelt, kann die Trennung nur mit den Methoden der Papierchromatographie erfolgen.

Papierchromatographie.

Es wurde auf *Schleicher-Schüll*-Papier 2043 B nach der Methode der absteigenden Papierchromatographie gearbeitet. Als Flüssigkeit diente das System Butanol-Eisessig-Wasser im Verhältnis 4 : 1 : 5[7]. Parallel zum Hauptpapierstreifen wurde die gleiche aktive Zuckermischung auf einen Kontrollstreifen laufen gelassen; nur war der Mischung im Kontrollstreifen zur Verdeutlichung der Farbreaktion (siehe unten) außerdem noch inaktive Glukose zugefügt worden. Nach etwa 100 Stdn. wurde durch Besprühen mit p-Anisidinphosphat entwickelt. Dieses Reagens gibt mit Fruktose einen zitronengelben, mit Glukose einen braunen Fleck[8]. Die Bereiche des Hauptpapierstreifens, in denen nach der Farbreaktion am Kontrollstreifen Glukose oder Fruktose zu erwarten war, wurden ausgeschnitten und mit Wasser ungefähr 2 Tage eluiert[9].

Die relative Lage der Flecke entsprach den bekannten R_f-Werten[10]. Neben den durch Glukose und Fruktose verursachten Flecken fanden sich in einigen — aber nicht in allen — Versuchen noch weitere Flecken, deren Identifizierung noch im Gange ist. Offenbar hängt die Zusammensetzung der *Z*- und *S*-Fraktion von den Bedingungen der Photosynthese und der Aufarbeitung ab. Der Startpunkt der Chromatogramme bleib

---

[5] *C. Neuberg* und *J. Kerb*, Biochem. Z. **40**, 498 (1912); **67**, 11 (1914).

[6] Wir danken unserem Kollegen Herrn *O. Suschny* für die Durchführung der Prüfung auf Aminosäuren.

[7] *S. M. Partridge*, Biochemic. J. **42**, 238 (1948).

[8] *S. Mukherjee* und *H. C. Srivastava*, Nature (London) **169**, 330 (1952

[9] *C. E. Dent*, *W. Stepka* und *F. C. Stewart*, Nature (London) **160**, 68 (1947).

[10] Siehe z. B. *F. Cramer*, Papierchromatographie. Weinheim. 1952.

bräunlich; die Färbung dürfte durch Verunreinigungen bedingt sein, die aus dem Harz stammen.

In einigen Fällen wurden die Chromatogramme mit dem Zählrohr abgetastet. Ein typisches Ergebnis, erhalten an einem entwickelten Kontrollstreifen, ist in Abb. 2 wiedergegeben. Die Ordinaten geben nur relative Werte der Aktivitäten, da die Selbstabsorption der Strahlung im Papier sehr erheblich ist. Die R_f-Werte an der Abszisse wurden erhalten, indem für Glukose im Einklang mit der Literatur[10] der Normalwert $R_f = 0{,}18$ eingesetzt wurde.

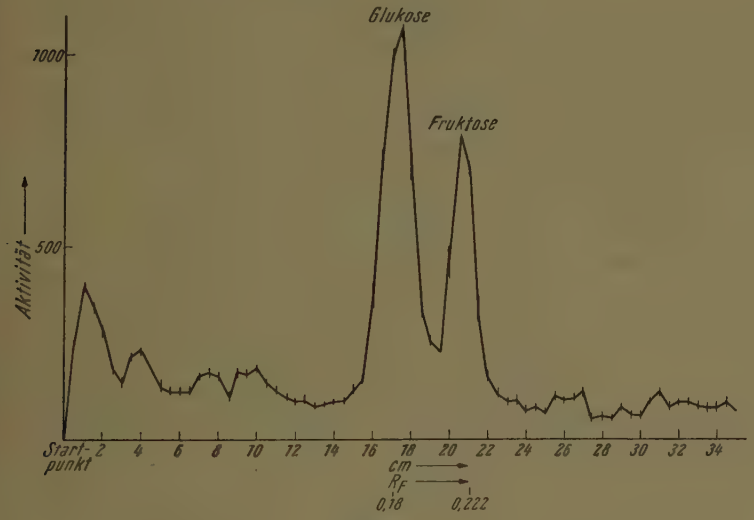


Abb. 2.

Ergebnisse.

Die Ergebnisse zweier Versuche sind in den Tabellen 2 bis 4 zusammengestellt. Die Zahlenwerte sind für die Verluste korrigiert, die durch die Abzweigung von Lösung für die Kontrollstreifen und durch die Entnahme von Analysenproben während des Arbeitsganges bedingt sind. In der Durchführung unterscheiden sich die beiden Versuche durch die Blattfrischgewichte (88 bzw. 37 mg) sowie dadurch, daß nach Ende der Photosynthese im Versuch „1" 12 Stdn., im Versuch „2" aber nur 2 Stdn. gelüftet wurde. [Es ist daher zu erwarten, daß die Aufnahme von CO_2 in Versuch 2 (Tabellen 2 und 4) überschätzt wird.] Die Aktivitäten des ungereinigten Wasserextraktes und des Rückstandes nach der Wasserextraktion wurden in diesen Versuchen nicht bestimmt, sie ergaben sich aber in anderen Versuchen, die dem Versuch 1 entsprechen, zu etwa 10 bzw. 0,5% der aufgenommenen Aktivität.

Tabelle 2.

	CO_2 angeboten (mg)	CO_2 aufgenommen (mg)	Aktivität in	
			Ätherlösung	ungereinigter Alkohollösung
			(% der aufgenommenen Aktivität)	
Versuch 1 .	1,25	1,06	1,1	84,6
Versuch 2 .	3,2	3,13?	3,3	67,5

Tabelle 3.

	Eluierte Glukose		Eluierte Fruktose	
	Menge (mg)	Spezifische Aktivität Zerfälle/Min. mg	Menge (mg)	Spezifische Aktivität Zerfälle/Min. mg
		Z-Fraktion.		
Versuch 1 .	0,376	$39 \cdot 10^6$	0,268	$30 \cdot 10^6$
Versuch 2 .	0,145	$63 \cdot 10^6$	0,136	$12 \cdot 10^6$
		S-Fraktion.		
Versuch 1 .	0,111	$6 \cdot 10^6$	0,043	$7 \cdot 10^6$
Versuch 2 .	0,102	$12 \cdot 10^6$	0,156	$6 \cdot 10^6$

Eine Bilanz über den eingesetzten Radiokohlenstoff wird in Tabelle 4 gezogen. Alle Aktivitäten sind als Bruchteile der eingesetzten Aktivität ausgedrückt.

Tabelle 4.

	Bei Photosynthese aufgenommen	Der Papierchromatographie zugeführt	Eluiert als	
			Glukose	Fruktose
Versuch 1 .	0,85	0,54	$0{,}17_6$	$0{,}09_3$
Versuch 2 .	0,98?	0,32	$0{,}04_5$	$0{,}01_5$

Diskussion.

Bei der Betrachtung der Tabelle 4 fällt zunächst die geringere Ausbeute an Aktivität in Glukose + Fruktose, bezogen auf die eingesetzte Aktivität, bei Versuch 2 auf. Diese kann nicht etwa auf die Kleinheit des Blattgewichtes und der Stoffmengen zurückgeführt werden, mit denen in diesem Versuch gearbeitet werden mußte; die gewichtsmäßige Ausbeute an Glukose + Fruktose (Tabelle 3) ist nämlich in bezug auf das Blattgewicht in Versuch 2 eher besser als in Versuch 1. Wir nehmen vielmehr an, daß in Versuch 2 ein größerer Teil des ^{14}C in anderer chemischer Form vorliegt. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß sich

der Startpunkt des Chromatogramms der *S*-Fraktion von Versuch 2 als besonders aktiv erwiesen hat.

Gesamtaktivität und spezifische Aktivität der Zucker aus den *S*-Fraktionen sind stets kleiner als die der Zucker aus den *Z*-Fraktionen. Besonders klein ist der Anteil der *S*-Fraktion an der Gesamtaktivität im Versuch 1 (12stündige Lüftung). Daß Fruktose überhaupt in der *S*-Fraktion vorhanden ist, kann entweder darauf zurückgeführt werden, daß durch das Homogenisieren einfache Zucker der Extraktion zugänglich werden, die vorher vom wäßrigen Alkohol nicht „erreicht" wurden, oder aber darauf, daß die Fruktose zum Teil in Form von alkoholunlöslichen Verbindungen vorliegt. Warum die spezifische Aktivität der Zucker der *S*-Fraktion der der Zucker der *Z*-Fraktion so stark unterlegen ist, ist nicht klar.

Ebenfalls unklar ist der Grund für den niedrigen Wert der spezifischen Aktivität der Fruktose der *Z*-Fraktion in Versuch 2.

Man kann berechnen, daß der am stärksten aktive Zucker ($63 \cdot 10^6$ Zerfälle/Min. mg) immerhin bereits ein Atom ^{14}C auf weniger als 100 Atome ^{12}C enthält. (Anders ausgedrückt: Da wir von 2,2%igem $^{14}CO_2$ ausgegangen sind, haben wir während der Biosynthese nur etwa die Hälfte der spezifischen Aktivität eingebüßt, das heißt, die aus aktivem CO_2 neugebildete Glukose ist nur zur Hälfte durch Glukose aus anderen Quellen, insbesondere durch bereits im Blatt vorgebildete Glukose, verdünnt worden.) Beim Einsatz von reinem statt des 2,2%igem $^{14}CO_2$ würde man also Radiozucker erwarten, deren Aktivität schon der theoretischen Grenze nahe liegt.

Außerdem darf man bei der zukünftigen präparativen Herstellung der Zucker auf bessere Ausbeuten hoffen, weil mehr Material gleichzeitig aufgearbeitet werden soll; auch wird dann der Bruchteil absinken, der für Analysen und Kontrollstreifen abgezweigt werden muß.

Da mit dem Gaszählrohr[4] ~ 5 Zerfälle/Min. noch gemessen werden können, müßte schon beim jetzigen Aktivitätsgrad der Nachweis von $\sim 10^{-10}$ g unserer Glukose oder der organischen Substanz gelingen, die durch Umwandlung dieser Glukosemenge im Stoffwechsel — etwa in Gewebskulturen — entsteht.

Zusammenfassung.

Ein Verfahren zur Gewinnung von reinen Radiozuckern sehr hoher Aktivität ohne Verwendung inaktiver Träger wird beschrieben. Grüne Blätter werden zur Assimilation von Radiokohlensäure veranlaßt. Sodann werden die Blätter mit Alkohol und Wasser extrahiert. Der alkoholische Extrakt wird mit Äther und Wasser geschieden, der wäßrige Extrakt hydrolysiert. Darauf werden beide Extrakte mit Ionenaustauschern gereinigt und papierchromatographisch auf reine Glukose und Fruktose

aufgearbeitet. Die spezifische Aktivität der derart gereinigten Glukose beträgt bis zu $63 \cdot 10^6$, der Fruktose bis zu $30 \cdot 10^6$ Zerfälle/Min. mg. Dies dürften bei weitem die höchstaktiven Zucker sein, deren Darstellung in der Literatur beschrieben worden ist.

Wir danken Herrn Prof. *L. Ebert* für sein lebhaftes Interesse, ohne das die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre, sodann für allgemeine finanzielle Unterstützung den Österr. Stickstoffwerken A. G. Linz, sowie der Österr. Gesellschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheit (aus den Mitteln der *Sonnleithner*-Stiftung der Österr. Akademie der Wissenschaften) und für die Gewährung von Mitteln aus der *Treitl*-Stiftung zum Bau des Zählgerätes abermals der Österr. Akademie der Wissenschaften.

Untersuchungen an hochgereinigten Hyaluronsäuresolen.

Von

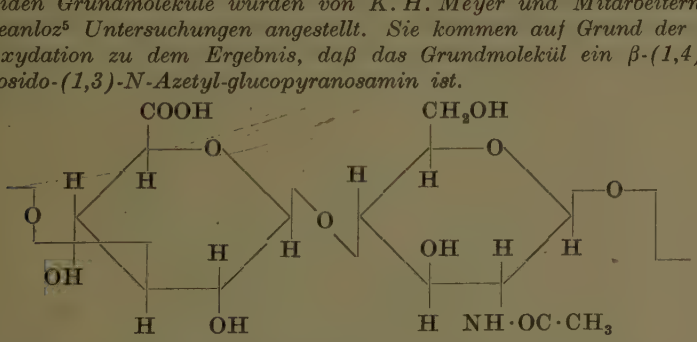
M. Pantlitschko.

Aus dem Medizinisch-chemischen Institut der Universität Wien.

Mit 8 Abbildungen.

(Eingelangt am 7. Juni 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 19. Juni 1952.)

Hochmolekulare Substanzen, die bei der Hydrolyse Hexosamine, Uronsäuren und manchmal auch Schwefelsäure liefern und gewöhnlich als Mucoide bezeichnet werden, haben, wie die Forschungen der letzten Jahre zeigten, große Bedeutung in physiologischer und medizinischer Hinsicht erlangt. Zu diesen Mucoiden gehören unter anderem Hyaluronsäure, Heparin, Mucoitin- und Chondroitinschwefelsäure, Blutgruppensubstanzen, Kapselsubstanzen verschiedener Bakterien usw. K. Meyer[1] teilt die Mucopolysaccharide in neutrale und saure ein, wobei letztere wieder in einfach und komplex saure unterteilt werden können. Hyaluronsäure, die nach der oben gegebenen Einteilung zu den einfach sauren Mucopolysacchariden zu zählen ist, wurde erstmalig von K. Meyer und Palmer[2] aus den Glaskörpern tierischer Augen isoliert. Dieselben Autoren[3] konnten einige Jahre später dasselbe Mucopolysaccharid aus Nabelschnüren isolieren und genauere Angaben über die chemische Zusammensetzung geben. Sie konnten feststellen, daß es sich um ein schwefelfreies Mucopolysaccharid handelt, das hochpolymeren Charakter hat und aus N-Azetylglucosamin und Glucuronsäure im Verhältnis 1 : 1 zusammengesetzt ist. Über die Art der Bindung der beiden Grundmoleküle wurden von K. H. Meyer und Mitarbeitern[4] sowie von Jeanloz[5] Untersuchungen angestellt. Sie kommen auf Grund der Perjodsäureoxydation zu dem Ergebnis, daß das Grundmolekül ein β-(1,4)-Glucopyranosido-(1,3)-N-Azetyl-glucopyranosamin ist.



[1] *K. Meyer*, Adv. Protein Chem. **2**, 249 (1945).
[2] *K. Meyer* und *J. W. Palmer*, J. biol. Chem. **107**, 629 (1934).
[3] *K. Meyer* und *J. W. Palmer*, J. biol. Chem. **114**, 689 (1936).
[4] *K. H. Meyer, J. Fellig* und *Ed. H. Fischer*, Helv. chim. Acta **34**, 939 (1951).
[5] *R. W. Jeanloz*, Exper. **6**, 52 (1950).

Das Molekulargewicht wird auf Grund von Strömungsdoppelbrechungsmessungen, wobei Polydispersität festgestellt wurde, in den Grenzen zwischen 200 000 und 400 000 angenommen (Blix und Snellmann[6]). Chain und Duthie[7,8] identifizierten den von Duran-Reynals[9–13] aufgefundenen Spreading-Faktor als ein hyaluronsäureabbauendes Ferment und nannten es Hyaluronidase. K. Meyer, Dubos und Smyth[14] hatten schon 1936 aus Pneumokokken eine Mucinase isoliert, die ebenfalls imstande war, Hyaluronsäure abzubauen. Durch diese Untersuchungen ergaben sich wesentliche Zusammenhänge mit medizinischen Fragen, so daß in der Folge eine große Anzahl von Arbeiten erschienen sind, die sich sowohl mit dem Substrat als auch mit dem Ferment beschäftigen.

Vorkommen, Darstellung und Reinigung der Hyaluronsäure.

Hyaluronsäure konnte aus Glaskörpern, Nabelschnüren, hämolytischen Streptokokken A und C, tierischen und menschlichen Gelenksflüssigkeiten, mesenchymalen Tumoren und aus der Haut der verschiedensten Säugetiere isoliert werden[15,16]. Ein Vergleich der Eigenschaften der aus verschiedenen Geweben gewonnenen Hyaluronsäure untereinander ist fast unmöglich, da verschiedene Isolierungsmethoden angewendet wurden und die Reinigung nicht immer bis zur absoluten Reinheit durchgeführt wurde. Dies ist vor allem darin begründet, daß die Hyaluronsäure mit Eiweißkörpern Komplexe unbekannter Zusammensetzung liefert, die chemisch voneinander nicht zu trennen sind, so daß meistens physikochemische bzw. biochemische Reinigungsmethoden angewendet werden müssen. Es ist somit die Frage berechtigt, ob Untersuchungen, die an solchen hochgereinigten, aber nicht nativen Hyaluronsäuren angestellt werden, überhaupt einen Einblick in die Aufgaben der Hyaluronsäure im Organismus geben können. Anderseits ist die Hyaluronsäure, wie wir aus ihrer Zusammensetzung wissen, mit ihren vielen reaktionsfähigen Gruppen in der Lage, die verschiedenartigsten Verbindungen zu bilden, und es wird schwer möglich sein, einen auch nur annähernd definierten Komplex mit gleichen Eigenschaften zu isolieren. Wohl aber ist es möglich, aus reinen Hyaluronsäuren unter genau bekannten Bedingungen, die selbstverständlich nicht den natürlichen entsprechen müssen, Symplexe aufzubauen, so daß man daraus Rückschlüsse auf die natürlich vorkommenden zu ziehen berechtigt ist.

Da es sich bei der Hyaluronsäure um ein hochmolekulares Kohlehydrat handelt, besitzt die Elementaranalyse als Reinheitskriterium nur wenig Wert. Der Stickstoffgehalt der Hyaluronsäure kann wohl einen Anhaltspunkt über grobe Verunreinigungen mit Eiweiß geben. Die Angabe eines korrigierten Stickstoffwertes, wie es manche Autoren getan haben, hat wenig

[6] *G. Blix* und *O. Snellman*, Arkiv Kemi Mineral. Geol. A **19**, No. 32 (1945).
[7] *E. Chain* und *E. S. Duthie*, Nature **144**, 977 (1939).
[8] *E. Chain* und *E. S. Duthie*, Brit. J. Exp. Path. **21**, 324 (1940).
[9] *F. Duran-Reynals*, C. R. Soc. Biol. Paris **99**, 6 (1928).
[10] *F. Duran-Reynals*, J. exp. Med. **50**, 527 (1929).
[11] *F. Duran-Reynals*, J. exp. Med. **55**, 703 (1932).
[12] *F. Duran-Reynals*, J. exp. Med. **58**, 161 (1933).
[13] *F. Duran-Reynals*, Bact. Rev. **6**, 197 (1942).
[14] *K. Meyer*, *R. J. Dubos* und *E. M. Smyth*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med **34**, 816 (1936).
[15] *H. Gibian*, Angew. Chem. **63**, 105 (1951).
[16] *K. Meyer*, Physiol. Rev. **27**, 335 (1947).

Wert, da es sich zum Beispiel ohne weiteres um ein N-freies Kohlehydrat mit einer Verunreinigung von Eiweiß handeln kann. Die Abwesenheit von Phosphor und Schwefel ist jedoch ein wesentlicher Faktor bei der Beurteilung der Reinheit der Hyaluronsäure. Gerade dieser Punkt wurde von den bisherigen Untersuchern wenig beachtet, bzw. sind nur ganz wenige Angaben über schwefelfreie Hyaluronsäure vorhanden. Die Viskosität, die vielfach als Reinheitskriterium (je höher die Viskosität, desto reiner die Hyaluronsäure) herangezogen worden ist, kann nur unter ganz bestimmten Bedingungen als annäherndes Maß der Reinheit gewertet werden. Vergleiche der Viskositäten der Hyaluronsäure verschiedener Untersucher sind, auch wenn sie auf $\eta_{spez.}$/pro Gramm gewählter Konzentration bezogen werden, mit großer Vorsicht zu bewerten.

Tabelle 1.

Autor	Ausgangsprodukt	Temperatur	c in g pro l	Salzkonzentration	η rel.	$\frac{\eta \text{ rel}}{g}$	pH
Meyer, Smyth Dawson[17]	Nabelschnur	20°	2,5	0,15 m NaCl	9,3	4,3	?
Blix, Snellmann[6]	Nabelschnur	20°	1,0	0,067 m Phosphatp.	4,3	4,3	7,0
Blix, Snellmann[6]	Synovialflüssigk.	20°	1,0	0,067 m Phosphatp.	2,5	2,5	7,0
Haas[18]	Nabelschnur	25°	2,3	Borat, Phosphat, Chlorid, Azetat 0,34 m	2,0	1,4	7,0
Madinaveitia, Quibbell[19]	Glaskörper (Tier)	25°	2,5	0,5 m NaCl	1,4	1,16	?
Hadidian, Pirie[20]	Nabelschnur	25°	1,0	0,05 Phosphatpuff. 0,05 m NaCl	8,2	8,2	7,0
Seastone[21]	Streptokokken	21°	1,0	0,15 m NaCl	3,8	3,8	?
K. H. Meyer et al.[4]	Nabelschnur	?	2,0	0,05 m NaCl	6,84	3,42	?
Follet[22]	Nabelschnur (Schwein)	25°	0,3	0,05 m Phosphat — 0,05 m NaCl	1,15	3,8	7,0

[17] *K. Meyer, E. M. Smyth* und *M. H. Dawson*, J. biol. Chem. **128**, 319 (1939).

[18] *E. Haas*, J. biol. Chem. **163**, 63 (1946).

[19] *J. Madinaveitia* und *T. H. H. Quibbel*, Biochem. J. **31**, 625 (1940).

[20] *Z. Hadidian* und *N. W. Pirie*, Biochem. J. **42**, 266 (1948).

[21] *C. V. Seastone*, J. exp. Med. **70**, 361 (1939).

[22] *A. E. Follet*, J. biol. Chem. **176**, 177 (1948).

In Tabelle 1 sind einige der von verschiedenen Untersuchern mitgeteilten Viskositäten und, soweit angegeben, die Bedingungen, unter denen diese Messungen durchgeführt wurden, zusammengefaßt. Man ersieht daraus, daß die verschiedensten Organe als Ausgangsmaterialien verwendet wurden. Die Konzentrationen der untersuchten Lösungen sind ebenso wie die ionalen Bedingungen und die Temperatur durchwegs verschieden. In niederen Salzkonzentrationen ist die Viskosität höher und wird durch geringe Änderungen des Salzgehaltes stark beeinflußt.

Die Nabelschnüre besitzen von allen Ausgangsmaterialien den größten Gehalt an Hyaluronsäure. Es sind die verschiedensten Methoden beschrieben worden, um die Hyaluronsäure zu extrahieren und zu reinigen. Da die Nabelschnüre nicht völlig blutfrei gewaschen werden können, haben verschiedene Autoren[3, 6] zuerst den Blutfarbstoff durch Behandeln mit Essigsäure zu entfernen versucht. Die Extraktion des polymeren Kohlenhydrates wurde mit Wasser[3, 6], verd. Kochsalzlösungen[20], verd. Natriumazetat[16] oder verd. wäßr. Phenol durchgeführt[23]. Diese verschiedenen Arten der Extraktion, wenn ohne Erwärmung und vorangegangene Trocknung durchgeführt, stellen wohl die schonendste Art der Gewinnung dar. Aber nur oftmalige Wiederholung der Extraktion erfaßt die gesamte vorhandene Hyaluronsäure. Eine Extraktion durch 90%iges Phenol[24] oder gesättigte Harnstofflösung kann leicht zur Depolymerisierung führen. An unserem Institut wurde eine Methode entwickelt[25], die mit Trichloressigsäure in gepufferter Lösung die Extraktion einer ziemlich reinen Hyaluronsäure ermöglicht.

Die Abtrennung der Hyaluronsäure aus dem so erhaltenen Gemisch von verschiedenen polymeren Kohlehydraten, Eiweiß usw. stellt eine schwierige Aufgabe dar, da die üblichen Enteiweißungsmethoden in diesem Fall versagen. Die Hyaluronsäure bildet mit dem vorhandenen Eiweiß einen Komplex, der in saurer Lösung als unlöslicher Mucinclot ausfällt. Aber auch durch neutrale oder alkalische Enteiweißungsmittel gelingt es nicht, den Hyaluronsäure-Eiweißkomplex zu trennen. Über relativ gute Erfolge bei Fällung des Eiweißes mit Alkohol berichten[6, 20, 3]; mit Alkohol, der an Kaliumazetat gesättigt ist[26, 24], mit Pyridin[20], mit Ammonsulfat[27]. Eine vollständige Enteiweißung wird, wie unsere Untersuchungen gezeigt haben, auch nach mehrmaliger Anwendung dieser Methoden nicht erreicht. Die Verdauung mit Pepsin und Trypsin wurde ebenfalls mit gutem Erfolg angewendet[22]. *K. Meyer*[16] zieht die Verdauung mit Trypsin vor, da er die Feststellung machen konnte, daß in den käuflichen Pepsinpräparaten eine Kohlehydratkomponente vorhanden ist, die zu einer Verunreinigung der Hyaluronsäure führen kann. Die von *Sewag*[28] eingeführte Methode, das Eiweiß durch Schütteln von wäßr. Lösungen der verunreinigten Hyaluronsäure mit einem Gemisch von Chloroform mit Butyl-Amyl-Oktylalkohol zu entfernen, wurde ebenfalls mit gutem Erfolg angewendet[15]. Selbstverständlich wurden diese Methoden auch nebeneinander angewendet und so auf oft recht umständliche Art ein Salz der reinen Hyaluronsäure dargestellt.

Zur Darstellung der freien Säuren fällte *Meyer* und *Palmer*[3] Lösungen von Natriumhyaluronat mit Eisessig. Der teilweise Abbau der bei dieser Art der

[23] *K. Meyer*, J. biol. Chem. **176**, 993 (1948).
[24] *J. Rogers*, Biochem. J. **39**, 435 (1945).
[25] *W. E. Jancsik* und *E. Kaiser*, Nature **169**, 114 (1952).
[26] *T. M. Harris* und *S. Harris*, J. Immunol. **63**, 233 (1949).
[27] *R. W. Jeanloz* und *E. Forchielli*, J. biol. Chem. **186**, 495 (1950).
[28] *M. G. Sewag*, Biochem. Z. **273**, 419 (1934).

Darstellung der freien Säure auftreten kann, veranlaßte *Jeanloz* und *Forchielli*[27], die Methode von *Green* und *Pigman*[29] anzuwenden, d. h. die freie Säure durch Filtration von Natriumhyaluronatlösungen durch Ionenaustauscher darzustellen. Auf diesem Wege kommt es natürlich nur zu einer Einstellung eines Gleichgewichtes zwischen Hyaluronsäure und Ionenaustauscher und es wird nie ein vollständiger Austausch aller Natriumionen erzielt.

Versuchstechnik.

W. Pauli und seine Schüler untersuchten in einer Reihe von Arbeiten[30–34] das elektrochemische Verhalten verschiedener Kohlenhydratsole, bei denen durch Dialyse und Elektrodialyse die Fremdelektrolyte vollkommen entfernt worden waren. Die Elektrodialyse, besonders unter Zusatz geringer Essigsäuremengen, bewirkt, wenn sie genügend lange fortgesetzt wird, eine vollständige Umwandlung in Kolloidsäuren, wie schon früher an Glykogensolen gezeigt werden konnte[35]. Es gelingt daher auf diese Weise eine schonende Umwandlung von Hyaluronaten in freie Hyaluronsäure, ohne eventuell vorhandene andere saure Gruppen (Schwefelsäure, Phosphorsäure) abzuspalten.

Die Gewinnung der Hyaluronsäure erfolgte durch Verarbeiten von frischen, von Blut befreiten, menschlichen Nabelschnüren. Von einer Azetontrocknung wurde Abstand genommen, da eventuelle irreversible Änderungen der Kohlehydrat-Eiweißkomplexe nicht ausgeschlossen sind und die Beobachtung gemacht wurde, daß die Ausbeute an Hyaluronsäure ohne vorangegangene Trocknung größer war. Um die Extraktion zu erleichtern, wurden die Nabelschnüre mit einem Fleischwolf zerkleinert. Die Verwendung eines Turmix hat sich nicht bewährt, da sich das Extraktionsgut anschließend nicht mehr klar zentrifugieren ließ. Anfänglich wurde mit destilliertem Wasser extrahiert, das mit Toluol überschichtet war, um die Fäulnis zu verhindern. Später wurde nach den Angaben von *K. Meyer*[23] mit 2%igem wäßr. Phenol extrahiert. Die Dauer der Extraktion betrug in beiden Fällen 24 Stdn. Anschließend wurde zentrifugiert und die Extraktion etwa 6- bis 8mal wiederholt. Die gesammelten Extrakte wurden mit Essigsäure bis zu pH 4 angesäuert und der entstandene Mucinclot gesammelt und mehrmals mit Wasser durchgeknetet. Um andere Kohlehydrate, in der Hauptsache jedoch Glykogen, zu entfernen, wurde in Wasser unter Zugabe von Lauge gelöst und die Säurefällung 2mal wiederholt. Diese vorgereinigten Mucinclots wurden in Phosphatpuffer von pH 8 gelöst und nach *Sewag*[28] von einem großen Teil des Eiweißes befreit. Die *Sewag*sche Methode zeigte nur dann gute Erfolge, wenn die Lösung schwach alkalisch bis neutral reagierte (siehe auch *K. Meyer*[1,16]). *Hadidian* und *Pirie*[20] konnten nachweisen, daß die *Sewag*sche Methode bei geringen Eiweißkonzentrationen bessere Erfolge zeigt, was wir in unseren Versuchen bestätigen konnten. Von einer Pepsinverdauung wurde aus Gründen, die *K. Meyer*[16] darlegte, abgesehen. Sowohl die Pepsin- als auch

[29] *J. W. Green* und *W. W. Pigman*, Abstr. Amer. chem. Soc. 113th Meeting, Chicago 1948.

[30] *Wo. Pauli*, Helv. chim. Acta **24**, 1253 (1941).

[31] *Wo. Pauli*, *W. Kölbl* und *A. Linsker*, Kolloid-Z. **79**, 273 (1937).

[32] *Wo. Pauli* und *L. Palmrich*, Kolloid-Z. **79**, 69, 174 (1937).

[33] *Wo. Pauli* und *E. Ripper*, Kolloid-Z. **62**, 162 (1933).

[34] *Wo. Pauli*, *J.* und *St. Szper*, Kolloid-Z. **82**, 335 (1938).

[35] *M. Pantlitschko* und *J. Matula*, Mh. Chem. **81**, 179 (1950).

die Trypsinverdauung liefert keine abiureten Abbauprodukte, so daß zwecks Feststellung der Beendigung der Eiweißhydrolyse die Hyaluronsäure jedesmal durch Fällung mit Alkohol isoliert werden mußte. Eine 6- bis 8stündige Trypsinverdauung ergab in der Regel eiweißfreie Produkte. Die *Sewag*sche Enteiweißung wurde vor der Trypsinverdauung durchgeführt, um die Konzentration der Eiweißspaltprodukte nach der Verdauung so niedrig als möglich zu halten. Nach der Verdauung eine *Sewag*sche Enteiweißung durchzuführen[22], halten wir für unnötig, denn es zeigte sich, daß in diesem Fall keine weitere Reinigung erzielt werden kann. Dies ist auch leicht verständlich, da es sich bei der *Sewag*schen Methode um eine Adsorption und Denaturierung des Eiweißes an der Chloroformoberfläche handelt, die Eiweißabbauprodukte nach der Verdauung leichter wasserlöslich sind und daher auch keine Denaturierung mehr erfolgen kann. Nach der Trypsinverdauung wird, um eventuell vorhandenen Blutfarbstoff zu entfernen, mit Tierkohle geklärt, zentrifugiert und mit Alkohol gefällt. Die Alkoholfällung muß, um die Eiweißspaltprodukte völlig zu entfernen, mehrmals wiederholt werden. Die letzte Fällung wurde in essigsaurer Lösung durchgeführt, um die nachfolgende Elektrodialyse zu erleichtern. In Tabelle 2 wird der Reinigungsvorgang durch Analysendaten belegt.

Tabelle 2.

Stadium des Reinigungsvorganges	% Stickstoff	% Glucosamin	% Azetyl	% Asche	$\eta_{rel}/0{,}1\,\%$
Nabelschnurextrakt	12,1	—	—	—	1,12
Mucin-Clot	6,5	26,8	6,8	—	1,59
Sewag-Enteiweißung	4,7	35,2	8,9	0,53	1,68
Trypsinverdauung	4,0	39,4	—	0,48	—
1. Alkoholfällung	3,9	40,9	—	0,45	—
2. Alkoholfällung	3,7	41,3	9,5	0,43	2,21

Die auf diese Weise dargestellten Proben der Hyaluronsäuren enthielten alle wesentliche Mengen an Asche. Der Stickstoffgehalt wurde mit der Mikrokjeldahlmethode bestimmt. Der Acetylgehalt wurde nach *Kuhn* und *Roth*[36] in der Originalapparatur bestimmt. Die von diesen beiden Autoren vorgeschlagene Verseifung mit methylalkohol. Lauge konnte nicht angewendet werden, da immer zu hohe Werte gefunden wurden. Ähnliche Beobachtungen konnten *Friedrich* und *Sternberg*[37] an chondroitinschwefelsaurem Calcium feststellen. Wie aus früheren Untersuchungen hervorgeht[38], entsteht bei der Einwirkung von Alkali auf Kohlehydrate u. a. Ameisensäure, die ebenfalls wasserdampfflüchtig ist und ihre Zerstörung durch Quecksilberoxyd im Destillat erforderlich macht. Auch die Verseifung mit 33 vol%iger Schwefelsäure lieferte ebenfalls keine befriedigenden Ergebnisse. Wir fanden, daß p-Toluolsulfosäure innerhalb von 2 Stdn. bei 100° die gesamten Acetylgruppen in Freiheit setzte und titrierten nach der Wasserdampfdestillation mit 0,01 n Lauge und Mischindikator. Die Glucosaminbestimmung wurde

[36] *R. Kuhn* und *H. Roth*, Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 1274 (1933).

[37] *A. Friedrich* und *H. Sternberg*, Biochem. Z. **286**, 20 (1936).

[38] *F. Wessely*, *M. Pantlitschko* und *R. Wratil*, Wiener klin. Wochenschr. **60**, 406 (1948).

nach *Elson* und *Morgan*[39] in der Modifikation von *Boyer* und *Fürth*[40] bestimmt. Die Hyaluronsäurelösung wurde in 5 n Salzsäure durch 8 Stdn. bei 100° hydrolysiert und anschließend im Exsikkator über NaOH im Vak. zur Trockene verdampft, in Wasser aufgenommen und die Bestimmung durchgeführt. Die Eichkurve wurde mit einem Glucosaminstandard aufgenommen. Die qualitative Untersuchung der Asche ergab neben Spuren von Eisen hauptsächlich die Anwesenheit von Calcium, Magnesium, Kalium und Sulfaten.

Tabelle 3.

Präparat Nr.	Vor der Elektrodialyse			Nach der Elektrodialyse			
	% N	% Glucosamin	% Asche	Dialysedauer	% N	% Glucosamin	α_D^{20}
1	3,81	39,8	0,56	12d	3,61	43,5	— 69,5
2	3,78	40,1	0,38	16d	3,72	42,9	— 70,0
3	3,60	41,3	0,43	13d	3,56	43,0	— 69,9
4	3,70	38,3	0,27	14d	3,68	44,7	— 68,9
5	3,56	38,9	0,49	11d	3,48	42,6	— 68,0
			Mittelwerte...		3,61	43,3	— 69,3

Zur weiteren Reinigung wurden die verschiedenen Hyaluronsäuren in Wasser gelöst und nach dem am Institut bewährten Verfahren durch Elektrodialyse unter Zugabe von Säuren insbesondere Essigsäure (Endkonzentration: 0,01 n) vollständig von höherwertigen Kationen befreit. Die vorstehende Tabelle 3 bringt einen Überblick über die durchgeführten Bestimmungen vor und nach der Elektrodialyse. Asche konnte in den elektrodialysierten Hyaluronsäuren niemals nachgewiesen werden.

Kolloidelektrolyte, die beständig sind, dürfen nur einwertige Gegenionen enthalten, da Kolloidelektrolyte, die höherwertige Gegenionen enthalten, unbeständig sind und durch Inaktivierung der Gegenionen eine Entladung des Kolloides unter Koagulation bewirken[30].

pH und Leitfähigkeit.

Die elektrodialysierten Hyaluronsäuresole reagieren ziemlich stark sauer. Die Elektrodialyse hat die Umwandlung in ein azidoides Sol herbeigeführt, dem großen kolloiden Anion stehen nur H-Ionen als Gegenionen gegenüber. Die Äquivalentleitfähigkeit solcher Sole wird daher im wesentlichen von den Gegenionen (H-Ionen) bestimmt, da diese eine etwa 8- bis 10mal so große Grenzbeweglichkeit als das Kolloidion, nämlich 350 gegen 40 bis 50 bei 25°, besitzen. Man kann daher, wie dies *Pauli* und Mitarbeiter[31–34] getan haben, aus der Leitfähigkeit die H-Ionenkonzentration berechnen und diese müßte mit der praktisch gefundenen übereinstimmen, da normalerweise bei den vorliegenden Verdünnungen Aktivitäts- und Leitfähigkeitskoeffizient übereinstimmen.

[39] *L. A. Elson* und *W. T. I. Morgan*, Biochem. J. 27, 825 (1933).
[40] *R. Boyer* und *O. Fürth*, Biochem. Z. 282, 242 (1936).

Tabelle 4.

Präparat Nr.	c/g/L	$\varkappa \cdot 10^{-4}$	pH	aH $\cdot 10^{-4}$	aH berechnet aus	$\frac{\varkappa}{C}$
1	0,504	2,46	3,41	3,89	6,15	4,90
2	0,612	3,24	3,31	4,90	8,10	5,28
3	0,830	4,22	3,21	6,20	11,20	5,08
4	1,850	9,32	2,91	12,30	23,30	5,04
5	3,580	14,60	2,70	25,10	36,50	4,98

Die Tabelle 4 bringt eine Zusammenstellung der an den hochgereinigten acidoiden Hyaluronsäuresolen ermittelten Leitfähigkeits- und pH-Werten, sowie eine Gegenüberstellung der aus berechneten $aH = \frac{1000\,\varkappa}{\lambda_\infty}$ und der gefundenen H-Ionenaktivität. Für die Grenzbeweglichkeit des kolloiden Anions wird, wie in früheren Arbeiten (bei Dextrinen, löslicher Stärke, Glykogen[34,35]) der plausible Wert von $v = 50$ eingesetzt.

Im Gegensatz zu bisher untersuchten Kohlehydratsolen, bei denen eine recht gute Übereinstimmung der berechneten und gefundenen H-Ionenaktivitäten besteht, finden wir bei den Hyaluronsäuresolen keine solche Übereinstimmung. Die aus der Leitfähigkeit berechnete H-Ionenaktivität ist immer größer als die potentiometrisch ermittelte. Daß es sich dabei nicht um Verunreinigung durch Fremdelektrolyte handeln kann, geht aus folgenden zwei Tatsachen hervor: 1. ist das Verhältnis $\varkappa$:c (letzte Kolonne der Tabelle 4) trotz verschieden langer Dauer der Elektrodialyse ein gut reproduzierbarer Wert, 2. ergab eine Kontrolle durch Aschenbestimmungen der elektrodialysierten Sole keine Anhaltspunkte für eine Verunreinigung durch Fremdelektrolyte. (Es wurde nie eine wägbare Menge Asche gefunden.) Eine Erklärung für diese Diskrepanz kann derzeit noch nicht gegeben werden. Ein Vergleich mit den von *W. Kern*[41] untersuchten Polyacrylsäuren ist nicht ganz zutreffend, denn bei den Polyacrylsäuren sind nur Carboxylgruppen als hydrophile Gruppen vorhanden, so daß es zu ganz anderen Hydratationsverhältnissen wie bei der Hyaluronsäure mit ihren vielen Hydroxylgruppen im Molekül kommt. Eine abnorme Beweglichkeit des Kolloidanions ist auszuschließen, so daß man nur die folgende Tatsache als mögliche Erklärung ins Auge fassen kann. Bei den gelartigen fibroiden Kolloidelektrolyten, die auch geknäuelt sein können, wäre es denkbar, daß nur die an der Teilchenoberfläche sich befindlichen H-Ionen potentiometrisch erfaßt werden, während die im Gelinneren sich befindlichen Gegenionen auch an der Leitfähigkeit beteiligt sind. Daß solche Vorstellungen nicht abwegig sind, ergibt sich aus der Tatsache, daß auch *Zsigmondy*[42] die Möglichkeit

[41] *W. Kern*, Z. physik. Chem. Abt. A. **181**, 249 (1938).

eines Einschlusses der Gegenionen im kolloiden Anteil diskutiert. Außerdem wird die aus der Leitfähigkeit berechnete H-Ionenaktivität nie größer gefunden als die Gesamtacidität.

Konduktometrische und Potentiometrische Titration.

Die konduktometrische und potentiometrische Titration der verschiedenen Hyaluronsäuresole zeigen, wie aus Abb. 1, 2 und 3 hervorgeht,

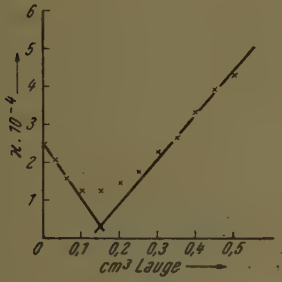


Abb. 1.

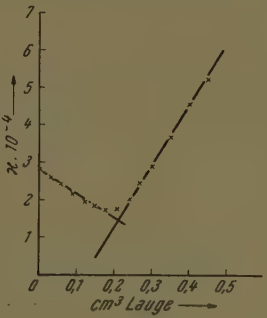


Abb. 2.

das typische Bild von Titrationen von einbasischen Säuren.

Die Gesamtacidität läßt sich durch pH-Bestimmungen nicht ermitteln, da wegen der unvollständigen Dissoziation der Carboxylgruppen der Hyaluronsäure der größere Teil der H-Ionen inaktiv ist. Diese kann aber durch Titration mit einer starken Lauge ermittelt werden. Das bei der konduktometrischen Titration ermittelte Minimum ist in dem Falle, wo es sich um eine schwache Säure handelt, infolge von Hydrolyse des gebildeten Salzes verbreitert, und der Äquivalenzpunkt wurde daher graphisch durch den Schnittpunkt der an die steilen Kurvenäste angelegten Tangenten ermittelt.

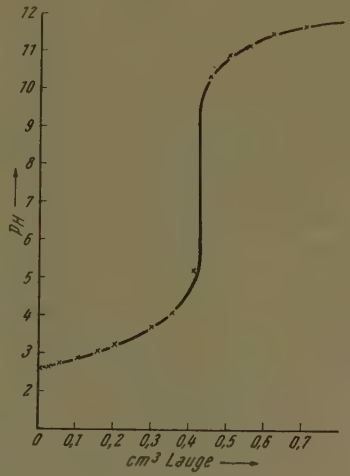


Abb. 3.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der konduktometrischen Titration mit Natronlauge und Barytlauge sowie die potentiometrischen Titrationen mit Barytlauge zusammengefaßt. Es zeigt sich, daß der Äquivalenzpunkt

[42] *R. Zsigmondy*, Kolloidchemie, 5. Aufl., Allg. Teil S. 190 (1925).

Tabelle 5.

Präparat Nr.	c/g/L	$aH \cdot 10^{-4}$	$aH_I \cdot 10^{-4}$	$aH_{II} \cdot 10^{-4}$	$cH \cdot 10^{-4}$
1	0,504	3,89	7,70	10,50	11,00
2	0,612	4,90	10,10	15,50	16,50
3	0,830	6,20	19,30	—	20,30
4	1,850	12,30	30,00	45,80	47,00
5	3,580	25,10	51,60	82,40	84,30

aH = H-Ionenaktivität mit Glaselektrode;
aH_I = H-Ionenaktivität ermittelt durch konduktometrische Titration mit NaOH;
aH_{II} = H-Ionenaktivität ermittelt durch konduktometrische Titration mit $Ba(OH)_2$.
cH = H-Ionenaktivität ermittelt durch potentiometrische Titration mit $Ba(OH)_2$.

der Titrationen bei Natronlauge immer wesentlich niedriger ist als die Äquivalenzpunkte, die durch Titration mit Barytlauge erhalten werden. Ähnliche Ergebnisse erhielten wir[35] bei den Glykogensolen. Es handelt sich darum, daß die Inaktivierung und Anlagerung der Bariumionen größer als bei den Natriumionen ist, d. h. die gut löslichen Natriumsalze schwacher Säuren erfahren in diesen hohen Verdünnungen eine stärkere Hydrolyse als die schwerer löslichen Bariumsalze.

Die durch konduktometrische Titration mit Barytlauge erhaltenen Werte stehen in guter Übereinstimmung mit den durch potentiometrische Titration ermittelten Gesamtaciditätswerten. Sowohl die konduktometrische als auch die potentiometrische ergibt keinen Anhaltspunkt für das Vorhandensein weiterer saurer Gruppen, denn in diesem Fall müßten die Titrationskurven Knicke in ihrem Verlauf aufweisen. (Schwefelsäureester der Hyaluronsäure würden eine wesentlich höhere Dissoziationskonstante besitzen und müßten in den Titrationskurven zu erkennen sein.) Um die Frage zu entscheiden, ob alle Carboxylgruppen der Hyaluronsäure in freier Form vorliegen, kann man unter der Annahme[16], daß die Hyaluronsäure aus Acetylglucosamin-Glucuronsäureeinheiten aufgebaut ist, aus der Konzentration der Sole die Gesamtacidität berechnen.

Tabelle 6.
(Bezeichnungen wie in Tabelle 5.)

Präparat Nr.	c/g/L	$m \cdot 10^{-3}$	aH_{II}	cH	cH (berechnet)
1	0,504	1,33	10,5	11,0	11,9
2	0,612	1,61	15,0	16,5	14,5
3	0,830	2,21	—	20,3	19,7
4	1,850	4,88	45,8	47,0	44,0
5	3,580	10,01	82,4	84,3	82,4

Ein Vergleich der in Tabelle 7 berechneten Werte mit der konduktometrisch und potentiometrisch bestimmten Gesamtacidität ergibt eine gute Übereinstimmung. Diese Tatsache bestätigt, daß es sich bei den dargestellten Solen um einheitliche Produkte handelt, die frei von Verunreinigungen sind.

Pauli, Kölbl und *Linsker*[31] untersuchten die Glucuronsäure im Hinblick auf ihre Verwandtschaft mit den aufladenden Monoseglucuronsäuren der Pflanzengummisole und konnten zum Unterschied von der Gluconsäure eine wesentlich größere Stabilität der ersteren auf Grund ihrer Pyranosestruktur feststellen. Die Dissoziationskonstante der Glucuronsäure bestimmten sie mit $K_c = 4{,}65 \cdot 10^{-5}$ und fanden in weitem Bereich eine Konzentrationsunabhängigkeit. Auf Grund der aus dem Grundmolekulargewicht berechneten Molarität der Glucuronsäure in der Hyaluronsäure und der Dissoziationskonstante läßt sich die H-Ionenaktivität errechnen.

Tabelle 7.

Präparat Nr.	c/g/L	m . 10^{-3}	aH (gemessen)	aH (berechnet)
1	0,504	1,33	7,70	7,65
2	0,612	1,61	10,10	8,84
3	0,830	2,21	19,30	9,95
4	1,850	4,88	30,00	46,30
5	3,850	10,01	51,60	64,60

Tabelle 7 zeigt die gefundenen und berechneten Werte, wobei man bei niederen Konzentrationen eine sehr gute Übereinstimmung feststellen kann. Bei höheren Konzentrationen beobachtet man jedoch ein Zurückbleiben der gefundenen H-Ionenaktivität gegenüber den berechneten Werten.

Elektrophoretische Untersuchungen.

Über elektrophoretische Untersuchungen liegen nur wenige Angaben vor[43, 43a, 4]. *K. H. Meyer* berichtet über die Wanderungsgeschwindigkeit von Hyaluronsäure, die mit der *Sewag*schen Methode von Eiweiß befreit worden war. Die weitere Reinigung wurde von diesem Autor[4] durch Elektrodialyse, jedoch ohne Rühren durchgeführt, wobei sich die Hyaluronsäure als Gel am Boden absetzte. Bei der elektrophoretischen Untersuchung konnten 3 Komponenten mit anodischer Wanderung festgestellt werden, wobei die Hauptkomponente ohne vorangegangene Elektrodialyse zu etwa 47% mit einer Beweglichkeit von $12{,}4 \cdot 10^{-5}$ cm^2/sec^{-1}/Volt^{-1} vorhanden war. Die schneller wandernde Komponente von $16{,}2 \cdot 10^{-5}$ cm^2/sec^{-1}/Volt^{-1}, die zu 17% vorhanden war, stellt nach der Meinung des Autors[4] einen Schwefelsäureester der Hyaluronsäure dar. Die langsamste Komponente konnte durch Elektrophorese abgetrennt und als Kohlehydrat identifiziert werden, das nach der

[43] *L. Hesselwik*, Acta Med. Scand. **105**, 153 (1940).
[43a] *G. Blix*, Acta physiol. Scand. **1**, 29 (1940).

Hydrolyse Glucose liefert. Durch Elektrodekantation konnte keine vollständige Trennung der einzelnen Komponenten erreicht, sondern nur eine Anreicherung der Hyaluronsäure auf etwa 70% erzielt werden.

Die hochgereinigten Hyaluronsäuresole wurden elektrophoretisch untersucht*. Die Hyaluronsäuresole wurden mit einem Veronalacetatpuffer (pH = 8,3, $\mu = 0{,}1$) verdünnt und 2 Tage gegen dieselbe Pufferlösung dialysiert. Die Untersuchung ergab, daß die hochgereinigten Hyaluronsäuresole eine einheitliche Wanderungsgeschwindigkeit sowohl in den ascending als auch in den descending boundaries zeigten, die Beweglichkeit berechnet sich zu $14{,}0 \cdot 10^{-5}$ cm^2/sec^{-1} Volt^{-1} und ist somit etwas höher als die von *K. H. Meyer*[4] angegebene.

Viskosimetrische Untersuchungen.

Die Eigenschaften hochpolymerer Fadenmoleküle sind neben dem Polymerisationsgrad auch noch durch die Gestalt der Fadenmoleküle bedingt. Da die Hyaluronsäure ein Fadenmolekül darstellt, das viele ionisierbare Carboxylgruppen im Molekül enthält (jedes zweite Grundmolekül ist eine Glucuronsäure), die unter geeigneten Umständen H-Ionen abdissoziieren können, wird sie, ohne ihren Polymerisationsgrad zu ändern, große Änderungen in der Viskosität bei Variation des pH-Wertes zeigen. Die theoretischen Grundlagen für das Verhalten von solchen polyvalenten Fadenmolekülen sind von *Kuhn* und Mitarbeitern[44,45] sowie von *Katchalsky*[46] in einer Reihe von Arbeiten über die Polyacrylsäure niedergelegt.

Vorerst wurde die Abhängigkeit der relativen Viskosität von der Konzentration der Hyaluronsäuresole untersucht. Wie aus Abb. 4 hervorgeht, konnte keine lineare Abhängigkeit der relativen Reibung von der Konzentration gefunden werden.

Bis zu einer Konzentration von etwa 0,08% erfolgt eine starke Reibungszunahme, die jedoch mit zunehmender Konzentration geringer wird und sich schließlich asymptotisch einem Grenzwert nähert. Nach *W. Kuhn*[45] ist die Reibung polyvalenter Fadenmoleküle, abgesehen vom Polymerisationsgrad, von der Zahl der dissoziierten Gruppen abhängig. Nimmt die Dissoziation zu, so werden die im Fadenmolekül zurückbleibenden negativ geladenen COO-Ionen das Bestreben haben, sich möglichst weit voneinander zu entfernen. Es kommt dadurch zu einer Streckung und stärkeren Hydratisierung des Moleküls, die sich in einer Erhöhung der Reibung manifestiert.

---

* Herrn Doz. Dr. *Auerswald* (Physiologisches Universitätsinstitut, Wien) bin ich für die Durchführung der Untersuchungen zu großem Dank verpflichtet.

[44] *H. Kuhn*, Helv. chim. Acta **31**, 1677 (1948).

[45] *W. Kuhn, O. Künzle* und *A. Katchalsky*, Helv. chim. Acta **31**, 1994 (1948).

[46] *A. Katchalsky, O. Künzle* und *W. Kuhn*, J. Polymer Sci. **5**, 283 (1950).

Der Dissoziationsgrad wird durch die Dissoziationskonstante der Glucuronsäure gegeben sein und kann durch Zugabe von Säure unterdrückt bzw. durch Zugabe von Lauge gefördert werden. Die Abb. 5

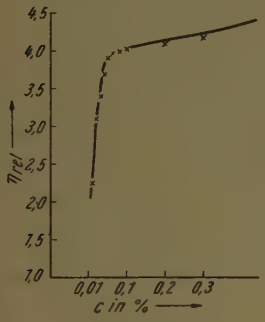


Abb. 4.

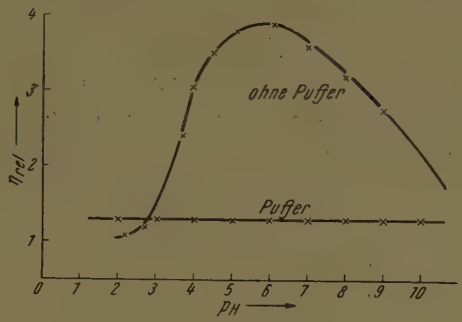


Abb. 5.

zeigt nun, wie eine Änderung des pH-Wertes zu einer Änderung der relativen Reibung der acidoiden Hyaluronsäuresole führt. Die Änderung des pH darf in diesem Falle nicht durch Puffersubstanzen herbeigeführt werden, sondern muß durch Zugabe von entsprechenden Mengen Säure bzw. Lauge erzielt werden.

Im sauren Bereich kommt es zu einer Zurückdrängung der Dissoziation der H-Ionen der Glucuronsäure und somit zu einem Abfall der relativen Reibung. Bei Zugabe von Lauge (d. h. Ansteigen der Dissoziation) wird bei pH 6,0 ein Maximum erreicht. Ähnliche Ergebnisse haben *Katchalsky*, *Künzle* und *Kuhn*[46] an Polymetacrylsäure nachweisen können.

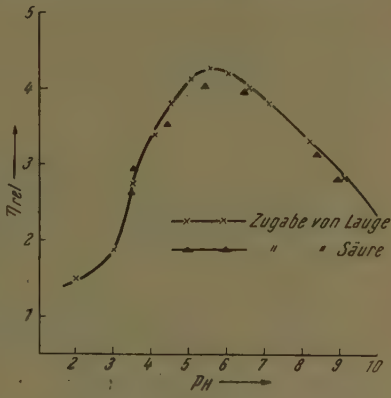


Abb. 6.

Der Reibungsabfall nach pH 6,0 legte die Annahme nahe, daß es zu einer Depolymerisation der Hyaluronsäure im alkalischen Bereich kommt. Einen Beweis, daß es sich um keine Depolymerisationserscheinung handelt, liefert folgender Versuch. Es wurde ein acidoides Hyaluronsäuresol mit steigenden Mengen Lauge bis pH 9,5 versetzt und anschließend wieder sukzessive angesäuert, wobei es im pH-Bereich von 9,5 bis 6,0 zu einem Anstieg der relativen Reibung kommt. Nach Überschreiten des Maximums bei pH 6,0 kommt es infolge der Zurückdrängung der Dissoziation wieder zu einer Abnahme der relativen Reibung, was aus Abb. 6 hervorgeht.

Als weiterer Beweis, daß es zu keiner Depolymerisierung bei kurzdauernder Einwirkung von Alkali bei Zimmertemperatur kommt, kann folgender Versuch gewertet werden. Ein elektrodialysiertes, acidoides Hyaluronsäuresol wurde mit Lauge auf pH 10,0 gebracht und nach 2 Stdn. durch Dialyse und Elektrodialyse wieder in das acidoide Sol übergeführt. Abgesehen von der Verdünnung, die durch die Dialyse eingetreten war, konnte in der relativen Reibung keine Änderung festgestellt werden, wie eine entsprechende Verdünnung des unbehandelten Soles zeigte.

Der Einfluß von Salzen in verschiedenen Konzentrationen auf die Reibung von acidoiden Hyaluronsäuresolen wurde in der Folge untersucht. Es konnte festgestellt werden, daß bereits ganz geringe Salzkonzentrationen,

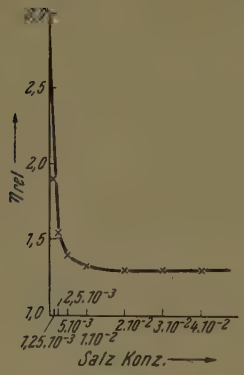


Abb. 7.

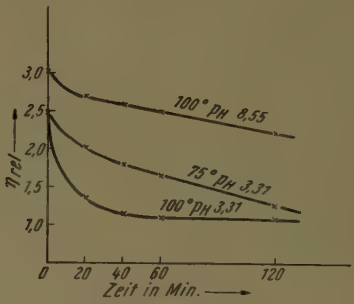


Abb. 8.

die in der Größenordnung von $2—5 \cdot 10^{-3}$ m liegen, die relative Reibung auf einen konstanten Wert herabsetzen. Die Abb. 7 zeigt den Einfluß von verschiedenen Konzentrationen von Kaliumchlorid auf die relative Reibung des Hyaluronsäuresols Nr. 1.

Ähnliche Ergebnisse jedoch mit höheren Salzkonzentrationen teilten bereits *Hadidian* und *Pirie*[20] sowie *K. H. Meyer* et al.[4] mit. Dieser Salzeinfluß ist auch der Grund, daß in Pufferlösungen von verschiedenen pH-Werten keine Abhängigkeit der relativen Reibung vom pH gefunden werden konnte, da die Reibung auf dem konstanten Salzwert verblieb. Schon *Pauli*[30] konnte seinerzeit an hochgereinigten Eiweißlösungen feststellen, daß die Reibung auf Zusatz von Neutralsalzen eine wesentliche Abnahme erfährt und einen konstanten Wert erreicht. In letzter Zeit konnte *Fuos*[47] zeigen, daß die Viskosität einer Lösung eines ionogenen Kolloides wesentlich höher liegt als die Reibung eines elektrisch neutralen Kolloides vergleichbaren Polymerisationsgrades. Durch Zugabe von Neutralsalzen konnte er die hohe Viskosität des elektrisch geladenen Kolloides auf diejenige eines neutralen Kolloides herabsetzen.

[47] *R. M. Fuos*, J. Polymer Sci. **6**, 305 (1951).

Gereinigte elektrodialysierte Lösungen von acidoiden Hyaluronsäuren zeigen, auch wenn sie bei niedriger Temperatur ohne Zusatz eines Konservierungsmittels aufgehoben werden, einen Reibungsabfall, der jedoch nur während der ersten drei Tage feststellbar ist. Nach dieser Zeit bleibt die Reibung konstant, ein Befund, den auch *Jeanloz* und *Forchielli*[27] erheben konnten. Der oben erwähnte Reibungsabfall ist nun anscheinend nicht auf eine Depolymerisation zurückzuführen, sondern es dürfte sich nur um eine Änderung der statistischen Knäuelform handeln, denn es konnte gezeigt werden, daß solche gealterte Sole bei neuerlicher Elektrodialyse wieder den ursprünglichen Ausgangswert erreichen.

Temperaturerhöhung ist auf jeden Fall mit einem Reibungsabfall und einer Depolymerisation verbunden. Es zeigte sich, daß die Wasserstoffionenkonzentration neben der Dauer des Erhitzens einen wesentlichen Einfluß ausüben, wie aus Abb. 8 hervorgeht.

In saurer Lösung tritt der Abfall der Reibung wesentlich rascher und bei niedrigerer Temperatur ein und erreicht bei 100° innerhalb kurzer Zeit (60 Min.) einen konstanten Endwert. Die viskosimetrische Abbaukurve zeigt fast den gleichen Verlauf wie die Abbaukurve, die man bei Einwirkung von Hyaluronidase auf Hyaluronsäure erhält. Im alkalischen Bereich verläuft der Reibungsabfall wesentlich langsamer und hat auch nach 2 Stdn. bei 100° seinen Endwert noch nicht erreicht. Es ergibt sich daraus, daß bei der Darstellung der Hyaluronsäure jedwede Erwärmung vermieden werden muß, um einen Abbau der Hyaluronsäure zu verhindern.

Zusammenfassung.

Hyaluronsäure wurde aus Nabelschnüren gewonnen und weitgehend gereinigt. Durch Elektrodialyse wurden verschiedene Proben in acidoide Sole übergeführt.

Die elektrochemischen Untersuchungen zeigen, daß die Vorstellungen, die man sich über den Aufbau der Hyaluronsäure gemacht hat, zutreffend sind.

Die Abhängigkeit der Viskosität der acidoiden Hyaluronsäuresole von der Konzentration, dem pH, der Fremdelektrolyte und der Temperatur wurde untersucht.

Eine neue Methode zur Bestimmung der Phenolsulfatase.

Von

M. Pantlitschko und E. Kaiser.

Aus dem Medizinisch-chemischen Institut der Universität Wien.

Mit 4 Abbildungen.

(Eingelangt am 7. Juni 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 19. Juni 1952.)

Enzyme, die imstande sind, die verschiedensten Schwefelsäureester entsprechend der Gleichung

$$ROSO_3Na + H_2O = ROH + NaHSO_4$$

zu spalten, werden als Sulfatasen bezeichnet. Nach *Fromageot*[1, 2] können die Sulfatasen nach ihrer Substratspezifität folgendermaßen eingeteilt werden:

1. *Phenolsulfatase* (spaltet Phenolschwefelsäureester).
2. *Glucosulfatase* (spaltet Kohlenhydratschwefelsäureester).
3. *Chondrosulfatase* (spaltet Chondroitin- und Mucoitinschwefelsäure).
4. *Myrosulfatase* (spaltet Sinigrin).

Entsprechend der oben angeführten Reaktionsgleichung sind folgende Möglichkeiten der Bestimmung der Phenolsulfatase gegeben:

1. Bestimmung des abgespaltenen $NaHSO_4$.
2. Bestimmung des abgespaltenen ROH.
3. Indirekte Bestimmung des abgespaltenen $NaHSO_4$ durch Bestimmung des zurückgebliebenen $ROSO_3Na$.

Nach unseren Erfahrungen ergibt vor allem die Methode der Bestimmung der abgespaltenen ROH-Komponente die verläßlichsten Ergebnisse. Bereits 1911 hat *Derrien*[3] eine qualitative Methode zur Bestimmung der Phenolsulfatase ausgearbeitet, die auf der Messung des freigesetzten Indoxyls aus Indoxylschwefelsäure beruht. Diese Methode wurde von *Neuberg* und *Wagner*[4] für die quantitative Bestimmung der Phenolsulfatase umgearbeitet. 1937

[1] *C. Fromageot*, Ergebn. Enzymforschg. **7**, 53 (1938).

[2] *C. Fromageot*, Sulfatases in "The Enzymes" von *Sumner*, *Myrbäck*, Academic Press Inc. New York (1950).

[3] *M. Derrien*, Bull. Soc. chim. France **9**, 110 (1911).

[4] *C. Neuberg* und *J. Wagner*, Biochem. Z. **161**, 492 (1925).

hat *Morimoto*[5] p-Nitrophenylsulfat als Substrat vorgeschlagen und eine derartige Bestimmungsmethode ausgearbeitet, die von *Huggins* und *Smyth*[6] 1947 neuerlich beschrieben wurde. In neuester Zeit haben *Robinson* und Mitarbeiter[7] das 2-oxy-4-nitrophenyl-schwefelsaure Kalium als Substrat verwendet.

Im Jahre 1945 haben *Huggins* und *Talalay*[8] eine Methode zur Bestimmung der Phosphataseaktivität unter Verwendung von Phenolphthaleinphosphat als Substrat angegeben. Die gleichen Autoren[9] verwendeten etwas später Phenolphthalein-glucuronid als Substrat für die Bestimmung der Glucuronidaseaktivität. Es lag nun nahe, das Natriumsalz des Phenolphthalein-dischwefelsäureesters als Substrat für die Bestimmung der Phenolsulfataseaktivität zu verwenden. Die Verwendung von Phenolphthalein-schwefelsaurem Natrium bietet unseres Erachtens den Vorteil eines höheren molaren Extinktionskoeffizienten des abgespaltenen Phenolphthaleins (Phenolphthalein: $\lambda = 5500$ A°; $E = 3{,}25.10^4$ — p-Nitrophenol: $\lambda = 4000$ A°; $E = 1{,}44.10^4$), wodurch eine größere Empfindlichkeit der Methode erreicht wird. Voraussetzung dafür ist allerdings die gleiche Angreifbarkeit des Substrates durch das Ferment. Diese konnte, wie später ausgeführt wird, auch tatsächlich nachgewiesen werden. Da unseres Wissens eine derartige Methode nicht beschrieben ist und auch die Darstellung des Substrates in der chemischen Literatur nicht bekannt ist, bringen wir eine kurze Darstellung unserer Versuchsergebnisse.

I. Experimenteller Teil.

1. *Darstellung des Natriumsalzes des Substrates*: 100 ccm Pyridin und 500 ccm Chloroform werden unter gutem Rühren und Eiskühlung vorsichtig mit 30 ccm frisch destillierter Chlorsulfonsäure versetzt. Unter weiterem Kühlen und Rühren werden 63,6 g Phenolphthalein, das in wenig Pyridin gelöst ist, zutropfen gelassen. Dabei soll die Temperatur nicht über 45° steigen. Man läßt über Nacht unter Rühren bei Zimmertemp. stehen, bis eine Probe beim Versetzen mit Puffer (pH 10,4) nicht mehr oder nur mehr ganz wenig gefärbt wird. Es wird unter Kühlung vorsichtig mit Wasser versetzt und vom Chloroform im Scheidetrichter getrennt. Das Chloroform wird nochmals mit Wasser ausgeschüttelt und die vereinigten wäßr. Auszüge i. Vak. bei Zimmertemp. eingedampft. Die Kristallmasse, die das Pyridinsalz des Phenolphthalein-dischwefelsäureesters darstellt, wird in Alkohol gelöst und mit alkohol. Natronlauge neutralisiert. Nach dem Abkühlen auf Eis wird vom abgeschiedenen Natriumsulfat getrennt und das Natriumsalz des Phenol-

---

[5] *K. Morimoto*, J. Biochem. Japan **26**, 259 (1937).

[6] *C. Huggins* und *D. R. Smith*, J. biol. Chem. **170**, 391 (1947).

[7] *D. Robinson*, *J. N. Smith* und *R. T. Williams*, Biochem. J. Proc. **49**, Lxxiv. (1951).

[8] *C. Huggins* und *P. Talalay*, J. biol. Chem. **159**, 399 (1945).

[9] *P. Talalay*, *W. H. Fishman* und *Ch. Huggins*, J. biol. Chem. **166**, 757 (1946).

phthalein-dischwefelsäureesters durch Eindampfen gewonnen. Das Natriumsalz wird durch mehrmaliges Aufschwemmen in Äther vom freien Phenolphthalein befreit. Die Analyse ergab, daß es sich um das Natriumsalz des Dischwefelsäureesters des Phenolphthaleins handelt, das 2 Moleküle Kristallwasser enthält.

Analyse: Ber. 43,05, 2,86, 11,45. Gef. C 43,32, H 2,77, S 11,32.

Das Natriumsalz des Phenolphthalein-dischwefelsäureesters ist bei Zimmertemp. in brauner Flasche aufbewahrt ohne Zersetzung praktisch unbegrenzt haltbar. Auch Lösungen der Substanz in destilliertem Wasser bzw. Acetatpuffer von pH 5,8 erleiden keine Spaltung.

2. *Reagentien*: a) 0,1 m Acetatpuffer von pH 5,8. (63,97 g Natriumacetat werden in destilliertem Wasser gelöst, 1,7 ccm Eisessig zugefügt und auf 1000 ccm aufgefüllt. Diese Stammlösung muß 1 : 4 mit destilliertem Wasser verdünnt werden.)

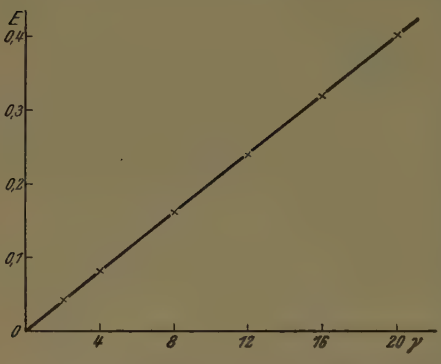


Abb. 1. Phenolphthalein-Eichkurve für die Bestimmung der Phenolsulfatase (Hilger-Non-recording Spectrophotometer 5500 Å — 2 cm Schichtdicke).

b) 0,4 m Glycinpuffer von pH 10,45. (Dieser Puffer, der von *Talalay* und Mitarbeitern[9] für die Glucuronidasebestimmung angegeben wurde, unterbricht die Fermentreaktion und entwickelt gleichzeitig die Farbe des in Freiheit gesetzten Phenolphthaleins. — 16,3 g Glykokoll und 12,65 g NaCl werden in destilliertem Wasser gelöst und mit 10,9 ccm konz. Natronlauge [100 g NaOH in 100 ccm H_2O] versetzt und auf 1000 ccm aufgefüllt.)

c) Substratlösung.

d) Fermentlösung (Takadiastase, Filtragol, Filtrazym [Dr. Sattler AG., Wien], Pektinex flüssig [Schweizerische Ferment AG., Basel], Pectinol 10-M [Rohm & Haas Comp., Philadelphia].)*

3. *Versuchsansatz*: 0,5 ccm Substratlösung wurden mit 4,0 ccm Acetatpuffer versetzt. Anschließend wird nach Temperaturausgleich (Wasserbad — 37°) 0,5 ccm der vorgewärmten Fermentlösung zugesetzt und bei 37° inkubiert. Nach der Inkubierung wird 5,0 ccm Entwicklungspuffer (pH 10,4) zugesetzt, wodurch die Fermenteinwirkung unterbrochen und die Farbe des in Freiheit gesetzten Phenolphthaleins entwickelt wird. Die entwickelte Farbe kann in jedem beliebigen Kolorimeter gegen eine Leerprobe die mit inaktiviertem Ferment angesetzt wurde, durchgeführt werden. Wir verwendeten das lichtelektrische Kolorimeter „Lumetron" (Mod. 400-GB). Entsprechend den Angaben von *Talalay* und Mitarbeitern[9] verwendeten wir ein hellgrünes Filter, das seine maximale Durchlässigkeit bei etwa 550 mμ zeigt.

4. *Aufstellung der Eichkurve*: Wie aus der Abb. 1 zu ersehen ist, ist das *Lambert-Beer*sche Gesetz im gesamten untersuchten Bereich von 5 bis 50 γ Phenolphthalein bei einer Wellenlänge von 5580 Å gültig.

---

* Den genannten Firmen sind wir für die Überlassung von Versuchsproben zu großem Dank verpflichtet.

II. Ergebnisse.

1. Optimale Wasserstoffionenkonzentration.

Der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Spaltung des Substrates durch das Ferment wurde mit Acetatpuffern zwischen pH 6,6 und 4,0 untersucht. Die Normalität des Puffers variierte zwischen 0,01 und 1,0 n. Phosphatpuffer (*McIlvaine* Standardpuffer) erwies sich als ungünstig, da wir feststellen konnten, daß das Phosphation hemmend auf die Sulfataseaktivität wirkt. Entgegen den älteren Angaben in der Literatur konnten wir jedoch keinerlei Einfluß von Sulfation auf die Aktivität der Sulfatase feststellen. Die Ionenkonzentration des Puffers wirkte sich auf die Aktivität der Sulfatase in höheren Konzentrationen hemmend aus. Aus diesem Grunde verwendeten wir bei unseren späteren Untersuchungen ausschließlich 0,1 m Acetatpuffer. Wie Abb. 2 zeigt, konnten wir ein Optimum der Aktivität in 0,1 m Acetatpuffer bei der Sulfatase der Takadiastase bei pH 5,9 bis 6,0 feststellen. Das Optimum zeigt nur geringe Unterschiede zwischen dem Bereich pH 5,5 bis pH 6,3. Die Wasserstoffionenkonzentration der Puffer wurde vor und nach der Inkubierung elektrometrisch mit einer Glaselektrode bestimmt und es zeigte sich nach der Inkubierung keine Verschiebung der pH-Werte.

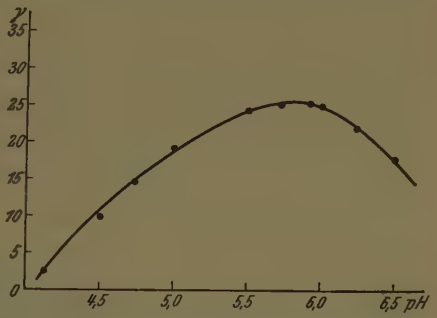


Abb. 2. Abhängigkeit der Sulfataseaktivität von der Wasserstoffionenkonzentration (Puffer: 0,1 m Acetat — Substrat: $2{,}5 \cdot 10^{-4}$ m, Ferment: Takadiastase 5% — Zeit: 5 Stdn. — 37°).

2. Optimale Substratkonzentration.

Die Tabelle 1 zeigt den Einfluß der Substratkonzentration auf die Aktivität der Sulfatase der Takadiastase. Wir konnten, wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, bei einer Konzentration von $2{,}5.10^{-4}$ m eine optimale Spaltung des Phenolesters feststellen.

3. Einfluß der Fermentkonzentration auf phenolphthaleinschwefelsaures Natrium und auf p-nitrophenyl-schwefelsaures Kalium.

Wie aus Abb. 3 hervorgeht, besteht eine einfache lineare Abhängigkeit zwischen der Fermentkonzentration und der in Freiheit gesetzten Menge Phenolphthalein. Zur Verwendung kamen die Phenolsulfatase der Takadiastase, des Pectinols und des Filtrazyms. Aus Abb. 3 geht

Tabelle 1. Einfluß der Substratkonzentration auf die Phenolsulfataseaktivität.

(Puffer: 0,1 m Acetat pH 5,9, Substrat: variabel, Ferment: Takadiastase 5%, Zeit: 3 Stdn. — 37°).

Substratkonzentration	Freigesetzte Menge Phenolphthalein in 3 Stdn. bei 37° durch 5% Takadiastase
1.10^{-2}	4,0 γ
5.10^{-3}	5,3 γ
$2{,}5.10^{-3}$	7,5 γ
1.10^{-3}	12,6 γ
5.10^{-4}	17,2 γ
$2{,}5.10^{-4}$	17,5 γ
1.10^{-4}	12,9 γ
5.10^{-5}	7,5 γ

auch hervor, daß phenolphthalein-schwefelsaures Natrium als Substrat ebenso wie p-Nitrophenyl-schwefelsaures Kalium von der Phenolsulfatase

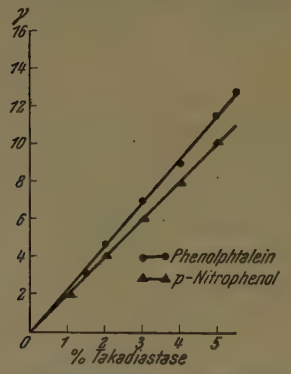


Abb. 3. Abhängigkeit von der Fermentkonzentration (*Phenolphthalein:* 0.1 m Acetat, pH 5,9; $2{,}5.10^{-4}$ m Substrat, *p-Nitrophenol:* (Versuchsansatz nach HUGGINS und SMYTH). Zeit: 2 Stdn. — 37°.

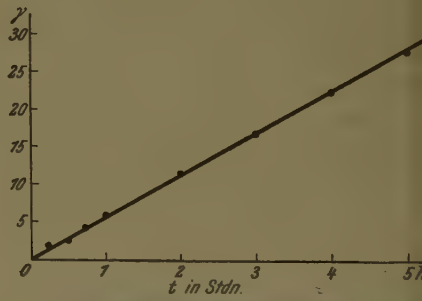


Abb. 4. Zeitabhängigkeitskurve (Puffer: 0,1 m Acetat, pH 5.9; Substrat: $2{,}5.10^{-4}$ m; Ferment Takadiastase 5%, 37°).

gespalten wird. Es werden bei gleichen Zeiten von derselben Fermentkonzentration annähernd die gleichen Mengen Substrat gespalten.

Fermentaktivität in Abhängigkeit von der Zeit.

Die Abb. 4 zeigt die Beziehung zwischen der in Freiheit gesetzten Menge Phenolphthalein in Abhängigkeit von der Zeit bei einer gegebenen Fermentkonzentration. Zur Verwendung kam neben Takadiastase auch das Präparat Pektinex.

5. Phenolsulfatase im Harn.

Urin von 10 gesunden Versuchspersonen zeigte selbst bei einer Bebrütungsdauer von 24 Stdn. keinerlei Phenolsulfataseaktivität. Wir stehen hiermit im Gegensatz zu den Angaben von *Huggins* und *Smyth*[6], die entsprechend ihrer Definierung der Sulfataseeinheiten 0,9 bis 19,7 Einheiten pro ccm Harn nachweisen konnten. Unsere negativen Versuche führten wir zuerst auf das Vorhandensein von Phosphationen im Harn, die, wie bereits oben erwähnt, eine Hemmwirkung auf die Sulfatase ausüben, zurück. Wie Dialyseversuche zeigten, konnte jedoch auch im dialysierten Harn keinerlei Phenolsulfataseaktivität nachgewiesen werden.

Untersuchungen über den Gehalt der verschiedenen Klärungsenzyme (Pektinasepräparate) an Phenolsulfatase bzw. über Anreicherung und Reinigung des Fermentes sollen zu gegebener Zeit ausführlich diskutiert werden.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine neue kolorimetrische Bestimmungsmethode der Phenolsulfataseaktivität beschrieben, die als Substrat das Natriumsalz des Phenolphthalein-dischwefelsäureesters verwendet.

2. Es besteht eine lineare Abhängigkeit der Enzymaktivität sowohl von der Fermentkonzentration als auch von der Einwirkungsdauer.

3. Die optimale Aktivität des Enzyms liegt bei pH 5,9 in 0,1 m Acetatpuffer bei 37° und einer Substratkonzentration von $2{,}5.10^{-4}$ m.

4. Die Phenolsulfatase verschiedener Pektinasepräparate zeigte bei den oben angegebenen Bedingungen keinerlei Unterschiede gegenüber der Takadiastase.

5. Im menschlichen Harn konnten wir keinerlei Phenolsulfataseaktivität feststellen.

Konfigurativer Zusammenhang zwischen pharmakologisch wirksamen 2-Amino-alkoholen.

IV. Mitteilung*. Konfigurationsbestimmung des dl-Corbasils

Von

G. Fodor, J. Kiss und D. Bánfi.

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Szeged.

(Eingelangt am 23. Mai 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 5. Juni 1952.

Frühere Untersuchungen[1,2] zeigten, daß die N-Acylderivate ver schiedener sympathomimetisch wirksamer 2-Amino-alkohole — z. B. vo dl-Ephedrin — einer N → O Acylwanderung nur langsam oder nur unte gleichzeitiger *Walden*scher Umkehrung, ihre physiologisch unwirksame Diastereoisomeren, z. B. N-acyliertes ψ-Ephedrin und seine Abkömm linge, dagegen leicht und stets unter Beibehaltung der Konfiguratio unterliegen.

N → O Acylverschiebung wurde demnach als eine stereospezifisch Reaktion erkannt[2]. Diese Feststellung schien durch das Verhalten de epimeren 2-Amino-cyclopentanole weitgehend unterstützt zu sein, da b der *cis*-Form eine leicht und umkehrbar verlaufende Acylwanderun beim *trans*-Derivat dagegen eine irreversible und von *Walden*scher Um kehrung begleitete N → O Acylverschiebung stattfindet[3].

Infolgedessen konnte diese Reaktion zur vergleichenden Konfiguration bestimmung in der Reihe der alicyclischen 2-Amino-alkohole[4,5], ne

---

* Frühere Mitteilungen siehe unter Zitat 14 a, b, c.

[1] *L. H. Welsh*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 128 (1947).

[2] *G. Fodor, V. Bruckner, J. Kiss* und *G. Óhegyi*, J. org. Chem. **14**, 3 (1949).

[3] *G. Fodor* und *J. Kiss*, Research **4**, 382 (1951); J. chem. Soc. Londo **1952**, Aprilheft, vgl. auch *E. van Tamelen*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 57 (1951).

[4] *G. Fodor* und *J. Kiss*, Nature **164**, 917 (1949); Acta Chim. Acad. S Hungar. **1**, 130 (1951).

[5] *Mc. Casland*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2295 (1951).

estens aber auch für den Raumstrukturbeweis von *Tropin*[6] und Cocain-Epimeren[7] mit Erfolg verwendet werden.

Im Falle der arylaliphatischen 2-Amino-1-phenyl-propanole wurde aus diesem Grunde für Ephedrin und seine Abkömmlinge eine *trans*-, für ψ-Ephedrinabkömmlinge eine *cis*-Konformation der Amino- und der alkoholischen Hydroxylgruppe angenommen[2,8].

Diese Feststellung erfordert gleichzeitig — in Anbetracht der von *Freudenberg* bereits bewiesenen[9,10] Konfigurationen dieser Diastereoisomeren — auch die *trans*-Konformation[10a] für die Phenyl- und C-Methylgruppen in *beiden* Epimeren. Letztere Annahme haben *Welsh*[11] und *Close*[12] als eine durch die Raumerfüllung dieser Gruppen bedingte Stabilitätsforderung der Ephedrinepimeren angesehen.

Dieselben Konformationen der Amino- und der Hydroxylgruppe, wurden übrigens auch von *Bretschneider* und *Biemann*[13] auf Grund polarimetrisch-kinetischer Verfolgung der $O \rightarrow N$ Acylwanderung im Falle optisch aktiven Ephedrins bzw. ψ-Ephedrins angenommen.

Die Konfigurationen der im Ring substituierten Ephedrin- und ψ-Ephedrinabkömmlinge wurden früher nicht auf die des Ephedrins (hiedurch auf die der Mandelsäure und des Alanins) zurückgeführt.

Obwohl kein Zweifel daran mehr besteht, daß der Verlauf der Acylverschiebungsreaktion in jenen Aminoalkoholen gleich ist, in denen die gleiche Konformation der zwei funktionellen Gruppen vorliegt und daß man aus dieser Konformation auch auf die Konfiguration arylaliphatischer 1,2-Aminoalkohole schließen darf, war es dennoch erwünscht, einen endgültigen Beweis durch die Verwirklichung der konfigurativen Korrelation zwischen den betreffenden Verbindungen zu erbringen.

In früheren, durch vorliegende Überlegungen bedingten Arbeiten, konnte unlängst dl-nor-Ephedrin durch eine Reihe von Umwandlungen, die keines der Asymmetriezentren berührten, in das N-Benzoylderivat des analeptisch wirksamen Racemates des 1-(4-Oxyphenyl)-2-amino-pro-

---

[6] *G. Fodor* und *K. Nádor*, Nature **169**, 462 (1952); J. chem. Soc. London, im Druck.

[7] *G. Fodor*, Nature **170**, 278 (1952); J. chem. Soc. London, im Druck befindlich; Sitzungsber. der Ungar. Akad. d. Wissenschaften, Klasse der Chem. Wiss., **1952**, S. 43.

[8] *G. Fodor* und *K. Koczka*, J. chem. Soc. London **1952**, 850.

[9] *K. Freudenberg*, *E. Schoffel* und *E. Braun*, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 234 (1932).

[10] *K. Freudenberg* und *F. Nikolai*, Liebigs Ann. Chem. **510**, 223 (1934).

[10a] Der Begriff „Konformation" ist mit dem im deutschen Schrifttum gebräuchlichen „Konstellation" identisch.

[11] J. Amer. chem. Soc. **71**, 3500 (1949).

[12] J. org. Chem. **15**, 1131 (1950).

[13] Mh. Chem. **81**, 44 (1950).

panols (III) überführt werden[14a]. Hiedurch wurde die Ephedrin-Kon figuration des letzteren eindeutig bewiesen. Auf ähnliche Weise konnte dl-N-Methyl-ephedrin zu dl-Ephedrin abgebaut[14c], anderseits dl-Chloro mycetin in einen früher schon bekannten nor-ψ-Ephedrinabkömmling umgewandelt werden[14b].

Zum Abschluß dieser Arbeitsrichtung schien es nun zweckmäßig, noch die Konfiguration des pharmakologisch wirksamsten Vertreters der Körperklasse: des Corbasils (I) auf die des Ephedrins zurückzuführen. Dies war umsomehr von Interesse, als *Bruckner* und der eine von uns auf dem Wege der entsprechenden Nitroso-nitroverbindung das schwächer wirksame Racemat des α-3,4-Dioxyphenyl-β-amino-propanols bereits dar stellte[15a], dessen Konfiguration bis jetzt ebenfalls unaufgeklärt war.

Corbasil[15b] lieferte bei der Methylierung mit Diazomethan dasselbe 3,4-Dimethoxy-2-amino-propanol-Racemat (Dimethyl-I), das auch vom entsprechenden α-Isonitrosoketon ausgehend von *Iwamoto* und *Hartung*[1] bereits dargestellt wurde. N-Acylderivate (z. B. IIIf) dieses Diastereoisomeren waren unter milden Versuchsbedingungen einer Acylverschiebung $N \rightarrow O$ nicht zugänglich. Bei der gleichen Einwirkung absoluter alkoholischer Salzsäure auf das zweite, auf dem Wege des 1-Nitroso-2-nitropropan-derivates dargestellte[17] N-acylierte Racemat erfolgt eine glatte Umlagerung in das Aminoestersalz.

Dieser scharfe Unterschied qualitativer Art wies auf die *trans*-Konformation der Amino- und Hydroxylgruppen in dl-Corbasil-dimethyläther, folglich auch in Corbasil, hin. Zur Kontrolle wurde nun versucht das früher aus dl-nor-Ephedrin bereits dargestellte dl-4-Oxy — oder — Methoxy-nor-ephedrin in Corbasil oder seinen Methyläther überzuführen.

dl-4-Methoxy-nor-ephedrin (IIIb; H anstatt Bz) wurde in das Di acetylderivat überführt, welches beim Nitrieren das 3-Nitroderivat lieferte. Katalytische Hydrierung leitete zum 4-Methoxy-3-amino-Abkömmling der in das Diazoniumsalz umgewandelt wurde. Letzteres erwies sich äußerst beständig und konnte durch übliche Methoden nicht zum 3-Oxyderivat umgesetzt werden. Hinzufügen von Dioxan hatte zwar heftige Stickstoffentwicklung im Falle des Diazoniumchlorids zur Folge

[14a] III. Mittlg., *G. Fodor*, *J. Kiss*, *É. Fehér* und *D. Bánfi*, Acta Chim. Acad. Sci. Hungar. **1**, 385 (1951).

[14b] II. Mittlg., *G. Fodor*, *J. Kiss* und *I. Sallay*, J. chem. Soc. London **1951**, 1858.

[14c] I. Mittlg., *G. Fodor*, *K. Koczka*, *L. Szekeres*, Acta Chim. Acad. Sci. Hungar. **1**, 377 (1951).

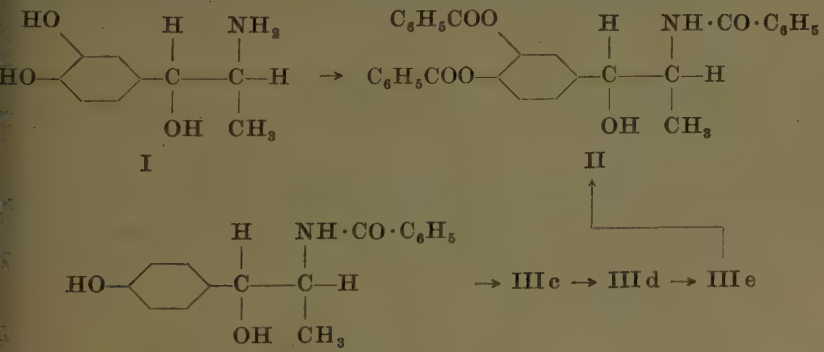
[15a] *V. Bruckner* und *G. Fodor*, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 466 (1943).

[15b] Zur Darstellung siehe *W. Hartung* und Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **53**, 4149 (1931).

[16] J. org. Chem. **9**, 513 (1944).

[17] *V. Bruckner*, Liebigs Ann. Chem. **518**, 226 (1935).

Aus dem Reaktionsgemisch konnte jedoch bloß das m-Chlorderivat isoliert werden. Im Falle anderer Diazoniumsalze (Acetat, Borofluorid, Sulfat) konnte nach dem Verkochen ein kristallisiertes Produkt erst durch vorangehende vollständige Hydrolyse gewonnen werden, das sich identisch mit dl-4-Methoxy-ψ-nor-ephedrin[18] erwies, dessen Bildung der reduktiven Spaltung des Diazoniumsalzes zu verdanken ist; die *Walden*sche Umkehrung kam vermutlich im Laufe der Hydrolyse des N-Acylderivates infolge eines S_N2-Mechanismus zustande[11]. Als weitere Umwandlungsversuche mit dem p-Methoxyderivat aussichtslos waren, wendeten wir uns dem 4-Oxyderivat (III H anstatt Bz) zu. Anfangs wurde zum vorübergehenden Schutz der empfindlichen Gruppen der Triacetylabkömmling als Ausgangsstoff verwendet. Nach zahlreichen ergebnislosen Versuchen führte schließlich das Arbeiten mit Acetylnitrat zum Mononitrodiacetylderivat, die Ausbeuten waren jedoch nicht befriedigend. Aus diesem Grunde führten wir schließlich die Nitrierung mit dem N-Benzoyl-4-oxy-nor-ephedrin (IIIa) durch, welches sich glatt in den entsprechenden Nitro- (IIIc) und weiter in den Amino-Körper (IIId) überführen ließ. Diazotieren und Verkochen auf die übliche Weise führte zum N-Monobenzoyl-corbasil (IIIe). Die Identifizierung erfolgte am Tribenzoyl-corbasil (II), das sowohl aus der vorliegenden Verbindung, als auch dl-Corbasil (I) mit guter Ausbeute erhältlich ist.



III Ar=

a) 4-Oxyphenyl
b) 4-Methoxyphenyl
c) 3-Nitro-4-oxyphenyl
d) 3-Amino-4-oxyphenyl
e) 3,4-Dioxyphenyl
f) 3,4-Dimethoxyphenyl

Auf Grund der vorliegenden Überführungsversuche konnte also eindeutig bewiesen werden, daß dl-Corbasil und dl-nor-Ephedrin und folglich

[18] *A. Krámli* und *V. Bruckner*, J. prakt. Chem. (2) **148**, 125 (1937).

auch dl-Ephedrin dieselbe Konfiguration besitzen. Derselbe Schluß konnte auch aus dem Verlauf der N → O Acylverschiebung am Corbasildimethyläther gezogen werden.

Die nunmehr abgeschlossenen Untersuchungen über die Konfigurationen der Arylpropanolamine weisen also darauf hin, daß die erwähnte stereospezifische Reaktion nicht nur für die Entscheidung der Konfiguration cyclischer Aminoalkohole maßgebend ist, sondern gleichzeitig als ein wichtiges Mittel zur Bestimmung der Konformation und Konfiguration arylaliphatischer 1,2-Aminoalkohole allgemeine Verwendung finden kann.

Experimenteller Teil.

A. Überführung von „Corbasil" in den Dimethyläther und in das Tribenzoyl-Derivat.

dl-Corbasil-dimethyläther. a) *Aus Corbasil.* 1,2 g Base wurden in 20 ccm Methanol suspendiert und 40 ccm einer 1,45%igen Diazomethanlösung hinzugegeben. Im Laufe von 3 Stdn. ging der größte Teil unter N_2-Entwicklung in Lösung. Die Lösung wurde alsdann vorsichtig dekantiert und der Rückstand mit 20 ccm Methanol und 40 ccm einer 1,45%igen Diazomethanlösung versetzt. Beim Stehen über Nacht erfolgte vollständige Lösung. Die vereinigten Lösungen wurden im Vak. eingedampft und der bräunlich gefärbte kristalline Rückstand, 1,44 g, in 70 ccm heißen Benzols gelöst. Beim Abkühlen schied sich das Methylierungsprodukt, 0,55 g, farblos aus; Schmp. 126 bis 128°. Mischschmp. mit dem unter b) erhaltenen Dimethoxyphenylpropanolamin: 127 bis 128°.

b) *Durch Druckhydrieren von 3,4-Dimethoxy-α-isonitrosopropiophenon.* 10 g Isonitrosoketon wurden, in 100 ccm absol. Alkohol gelöst, mit 25 g *Raney*-Nickel-Katalysator unter 50 atü in einem Schüttelautoklaven von 500 ccm Inhalt 3 Stdn. lang hydriert. Verdampfen des Lösungsmittels lieferte ein farbloses Öl, 8,2 g, das mittels 10 ccm 20%iger alkoholischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt wurde. Ausbeute an Reinprodukt 3,2 g, Schmp. 215 bis 216°. *Hartung* erhielt dasselbe Hydrochlorid in zwei Schritten aus dem Isonitrosoketon und gibt Schmp. 214° an.

$C_{11}H_{18}O_3N$ Cl. Ber. C 53,00, H 7,3, N 5,7.

Gef. C 53,3, H 6,9, N 5,95.

trans-1-3,4-Dimethoxy-phenyl-2-benzamido-propanol-(1). 1 g des obigen Hydrochlorids wurde in 40 ccm Wasser gelöst und mit 1 ccm Benzoylchlorid in 1 ccm Benzol versetzt. Das kristalline Rohprodukt, 1,1 g, lieferte nach Umlösen aus 15 ccm absol. Alkohol 0,7 g Reinprodukt vom Schmp. 163 bis 164°.

$C_{18}H_{21}O_4N$. Ber. N 4,45.

Gef. N 4,55.

dl-Corbasil-N, O^3, O^4-tribenzoat. 1,4 g Corbasil-hydrochlorid wurden in 15 ccm Wasser gelöst und 3 ccm Benzoylchlorid in 3 ccm Benzol und 20 ccm 5 n NaOH unter Rühren mit einem Vibro-Mischer hinzugefügt. Das ausgeschiedene amorphe Benzoylprodukt wurde in 30 ccm Chloroform auf

genommen. Der amorphe Verdampfungsrückstand liefert nach Umlösen aus 8 ccm wasserfreiem Alkohol 0,6 g Prismen, Schmp. 162°.

$C_{30}H_{25}O_6N$. Ber. C 72,7, H 5,05, N 2,85.

Gef. C 72,95, H 5,05, N 3,0.

Acylwanderungsversuche $N \rightarrow O$. a) Tribenzoyl-corbasil, 0,247 g, wurde in 3 ccm absol. Dioxan gelöst und darauffolgend 0,86 ccm 5,85 n dioxanischer Salzsäure (10 Mol) hinzugesetzt. Nach 24stündigem Stehen konnte das Ausgangsmaterial völlig unverändert zurückgewonnen werden, eine Acylverschiebung fand also nicht statt.

b) N-Benzoyl-corbasil-dimethyläther, 0,157 g, lieferte nach 24stündigem Stehenlassen mit 0,66 ccm 7,5 n HCl in Dioxan nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vak. neben unverändertem Ausgangsstoff 24 mg eines chlorhaltigen Produktes, das sich teils als entbenzoyliertes, teils als invertiertes Aminderivat erwies.

c) *cis*-dl-3,4-Dimethoxyphenyl-2-benzamido-propanol, wurde unter den für das *trans*-Derivat angegebenen Bedingungen vollständig in das Aminoesterhydrochlorid umlagert, Schmp. 215°. *Vinkler* und *Bruckner*[19] führten dieselbe Acylverschiebung mit wäßr. Salzsäure durch, ohne aber das Hydrochlorid in kristalliner Form zu isolieren.

B. Versuche von 4-Methoxy-nor-ephedrin ausgehend.

N-Benzoyl-4-methoxy-nor-ephedrin. 40 g des Amin-hydrochlorids wurden unter *Schotten-Baumann*schen Bedingungen (in 400 ccm Wasser, mit 26 g Benzoylchlorid in 26 ccm Benzol) benzoyliert, Aufarbeiten auf die übliche Weise und darauffolgendes Umkristallisieren aus verd. Alkohol lieferte 35 g Benzoylderivat vom Schmp. 130°.

$C_{17}H_{19}O_3N$. Ber. N 4,9.

Gef. N 5,1.

N, O-Dibenzoyl-4-methoxy-nor-ephedrin. $3^1/_2$ g der Base wurden in 100 ccm wasserfreiem Pyridin mit 6,75 g Benzoylchlorid acyliert. Aufarbeiten nach 24stündigem Stehenlassen lieferte ein aus Alkohol umkristallisierbares Produkt, 1,2 g, vom Schmp. 172°.

$C_{24}H_{23}O_4N$. Ber. C 73,9, H 5,9, N 3,6.

Gef. C 73,9, H 5,65, N 3,8.

N-Benzoyl-O-acetyl-4-methoxy-nor-ephedrin. 35 g des Monobenzoylkörpers wurden in 500 ccm absol. Pyridin mit 30 g Essigsäureanhydrid versetzt und 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Umkristallisieren des Verdampfungsrückstandes aus Benzol-Petroläther lieferte 33 g des Acetylderivates, Schmp. 105°.

$C_{19}H_{21}O_4N$. Ber. C 69,4, H 6,7, N 4,3.

Gef. C 69,75, H 6,35, N 4,5.

N-Benzoyl-O-acetyl-4-methoxy-3-nitro-nor-ephedrin. 20 g Acetylderivat wurden unter ständigem Rühren mit einem Vibro-Mischer zu einer Mischung von 60 ccm Salpetersäure (D = 1,52) und 12 ccm Wasser im Laufe einer

[19] J. prakt. Chem. (2) **151**, 17 (1938).

Std. hinzugegeben und nach $^1/_4$stündigem Weiterrühren auf 300 g Eis geschüttet. Das klebrige Reaktionsprodukt lieferte aus verd. Alkohol umgelöst 17 g eines Reinproduktes. Schmp. 133°.

$C_{10}H_{29}O_6N_2$. Ber. C 61,25, H 5,4, N 7,55.

Gef. C 61,2, H 5,2, N 7,9.

trans-1,3-Amino-4-methoxyphenyl-2-benzamido-propanol-1-acetat. 24 g des Nitrokörpers in 300 ccm absol. Alkohol wurden nach Hinzugabe von 25 ccm 3 n HCl in Alkohol über 3 g Pd-Tierkohle hydriert. Nach 4,3 l Wasserstoffaufnahme (theor. 4,9 l) wurde die Lösung vom Katalysator filtriert, eingedampft und das amorphe Hydrochlorid in dem 10fachen Volumen Wasser gelöst und mit 20%igem Ammoniak alkalisch gemacht. Auf diese Weise wurden 14 g des zersetzlichen Aminoderivates erhalten, welches aus wäßr. Methanol umgelöst werden kann.

$C_{19}H_{22}O_4N_2$. Ber. N 8,2.

Gef. N 8,1.

p-Nitrobenzoylderivat. 1 g des amorphen Hydrochlorids, in 15 ccm Wasser gelöst, wurden mit 1 g p-Nitrobenzoylchlorid und einer konz. Natriumhydrocarbonatlösung versetzt. Gelblichgefärbte Prismen aus Benzol. Die Analysendaten weisen auf gleichzeitiges Entacetylieren hin.

$C_{24}H_{23}O_6N_3$. Ber. N 9,35. Gef. N 9,40.

Versuche zur Überführung des Amins in das entsprechende Phenol.

1. 5 g des Hydrochlorids, in 50 ccm Wasser gelöst, wurden nacheinander tropfenweise mit 29 ccm 1 n HCl und 9 ccm einer 10%igen Natriumnitritlösung versetzt. Alsdann wurde zur Lösung des Diazoniumchlorids portionsweise 80 ccm Dioxan gegeben. Nach 1stündigem Stehen bei Raumtemp. erfolgte Erwärmen am Wasserbad, währenddessen die N_2-Entwicklung aufhörte. Beim Verdampfen des Dioxans im Vak. schied sich ein amorphes Produkt aus, das, in Chloroform aufgenommen, beim Hinzufügen von Essigester kristallinisch zerfiel. Aus Alkohol-Essigester umgelöst konnte blos nur in geringer Menge ein chlorhaltiges laugeunlösliches Produkt erhalten werden, Schmp. 212°, dessen Daten denen des 4-Methoxy-3-chlorderivats entsprechen.

$C_{19}H_{20}O_4NCl$. Ber. C 63,15, H 6,1, N 4,0, Cl 8,7, OCH_3 9,3.

Gef. C 63,2, H 5,6, N 3,9, Cl 9,05, OCH_3 8,6.

Unter anderen abgeänderten Bedingungen konnte aus dem Diazoniumchlorid überhaupt kein wohldefiniertes Produkt vom Phenolcharakter erhalten werden.

2. Das Hydrochlorid wurde auf folgende Weise in das *Diazoniumborfluorid* übergeführt: 2 g Aminsalz, in 15 ccm Wasser und 10,2 ccm Salzsäure gelöst, wurden mit 3,6 ccm einer 10%igen Natriumnitritlösung diazotiert. Nach Filtrieren wurde die Lösung des Diazoniumchlorids in eine nach *Bal* und *Shieman*[20] aus 11 ccm konz. HF und 2,6 g Borsäure bereitete HBF_4-Lösung eingetropft. Die erhaltene Lösung lieferte nach Einengen zuerst anorganische Salze, schließlich kristallisierte das Diazoniumsalz aus. Nach

[20] *E. Wilke-Dörfurt* und *G. Balz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 117 (1927

Umkristallisieren aus Aceton-Benzol wurden 0,3 g gelbliche Nädelchen vom Schmp. 150° (Zers.) erhalten.

$C_{19}H_{20}O_4N_3BF_4$. Ber. C 51,2, H 4,5, N 10,05.

Gef. C 51,6, H 5,0, N 10,8.

Dieses Salz konnte weder in das entsprechende Phenol noch in das Methoxyderivat umgewandelt werden, es erwies sich dem Verkochen gegenüber als außerordentlich stabil.

3. 2 g der Aminbase wurden in 25 ccm Eisessig aufgelöst und mit 0,62 g n-Butylnitrit diazotiert. Der Ablauf des Diazotierens wurde mit β-Naphthol geprüft. Die Lösung zeigt sogar nach mehrstündigem Erwärmen am Wasserbad noch eine positive Kopulationsreaktion mit β-Naphthol. Hinzufügen von 50 ccm Dioxan bewirkte aber eine nicht allzu heftige Stickstoffentwicklung. Nach $^1/_2$stündigem Erwärmen erwies sich die Zersetzung als beendet (Naphtholprobe). Der Verdampfungsrückstand, 1,24 g, konnte nicht umkristallisiert werden. Zwecks Identifizierung wurde er mit 10 ccm 1 n HCl bis zur vollständigen Lösung am Wasserbade erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. konnte als einziges Produkt cis-1,4-Methoxyphenyl-2-amino-propanol-hydrochlorid infolge reduktiver Spaltung des Diazoniumacetates und darauffolgender *Walden*scher Umkehrung während der Hydrolyse des Acylamids erhalten werden. Schmp. und Mischschmp. mit einem authentischen[18] Vergleichsstoff: 228 bis 230°.

$C_{10}H_{16}O_2NCl$. Ber. C 55,15, H 7,4, N 6,5.

Gef. C 54,7, H 7,25, N 6,6.

4. 2 g der Aminbase wurden in 50 ccm 4%iger Schwefelsäure gelöst und mit 4,1 ccm einer 10%igen Natriumnitritlösung diazotiert. Zersetzung des Diazoniumsalzes erfolgte in diesem Falle auch bloß nur unter der Einwirkung von 50 ccm Dioxan, das eine sofortige und heftige N_2-Entwicklung bewirkte. Zum Entfernen der überschüssigen Sulfationen wurde das Gemisch 1 Std. lang mit überschüssigem Bariumcarbonat auf der Maschine geschüttelt, filtriert und die dioxanische Lösung im Vak. verdampft. Der Rückstand konnte weder durch Umkristallisieren, noch durch wiederholte Hochvakuumdestillation befriedigenderweise gereinigt werden. Schließlich wendeten wir uns der Hydrolyse zu, die dasselbe 4-Methoxy-phenyl-propanolamin lieferte wie die Zersetzung des Diazonium-acetates. Die Versuche in dieser Richtung wurden demgemäß abgebrochen.

C. Versuche vom 4-Oxy-nor-ephedrin ausgehend.

N,O-Diacetyl-4-acetoxy-nor-ephedrin. Zu einer Lösung von 6,8 g 4-Oxy-nor-ephedrin in 100 ccm wasserfreiem Pyridin wurde unter Rühren 23,4 g Essigsäureanhydrid gegeben. Nach 12 Stdn. Stehenlassen wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand aus Dioxan-Petroläther umgelöst. Ausbeute 8,4 g, Schmp. 127°.

$C_{15}H_{19}O_5N$. Ber. C 61,3, H 6,24, N 5,18.

Gef. C 61,3, H 6,5, N 4,8.

N-Benzoyl-4-benzoyloxy-nor-ephedrin. Aus 10 g des Hydrochlorids sind auf dem üblichen Wege unter Einwirkung von 21 ccm Benzoylchlorid in

dem gleichen Volum Benzol unter Zugabe von Natronlauge 15,2 g des Dibenzoylabkömmlings zugänglich. Umlösen aus Benzol lieferte 12 g Reinprodukt vom Schmp. 172°.

$C_{23}H_{21}O_4N$. Ber. C 73,6, H 5,6, N 3,7.

Gef. C 73,8, H 5,5, N 3,7.

Nitrieren der Triacetylverbindung. 1. 1,5 g Triacetat wurden unter Eiskühlung und Rühren im Laufe von 15 Min. zu einer Nitriersäure aus 5 ccm Salpetersäure und 5 ccm Schwefelsäure gegeben. Die Temp. wird unterhalb + 10°, dann 15 Min. bei Zimmertemp. gehalten und schließlich auf 80 g Eis geschüttet. Das ausgeschiedene Reaktionsprodukt wurde 2mal mit je 50 ccm Chloroform ausgezogen, die chloroformhaltige Lösung getrocknet, im Vak. bis auf 40 ccm eingeengt und nach Hinzugabe von 10 ccm Petroläther zur Kristallisation gebracht. Es wurden 1,4 g gelbe Nadeln erhalten, die bei 164 bis 165° schmolzen und der Analyse nach die teilweise entacetylierte *Dinitroverbindung* darstellten.

$C_{13}H_{15}O_8N_3$. Ber. C 45,8, H 4,4, N 12,3.

Gef. C 46,15, H 4,55, N 12,0.

Unter milderen Versuchsbedingungen konnte jeweils unverändertes Triacetat, neben etwas Dinitroderivat, aber kein Mononitrokörper erhalten werden. Zum Ziele führte schließlich das Nitrieren in Essigsäureanhydrid.

2. 1,5 g Triacetat wurden portionsweise unter Eiskühlung zu einer Lösung von 10 ccm HNO_3 (D = 1,5) in 10 ccm Essigsäureanhydrid gegeben und 2 Tage lang im Eisschrank stehengelassen. Zersetzen der Mischung mit Eis, Extrahieren mit Chloroform und Waschen mit Bicarbonatlösung lieferte nach dem Verdampfen ein Öl, das beim Umlösen aus einer Mischung von 10 ccm Essigester und 10 ccm Petroläther gelbe Nadeln des *N-Acetyl-3-nitro-4-acetoxy-nor-ephedrin* liefert. Schmp. 127 bis 128°.

$C_{13}H_{16}O_6N_2$. Ber. C 52,7, H 5,4, N 9,5.

Gef. C 52,7, H 5,5, N 9,3.

3-Nitro-4-oxy-N-benzoyl-nor-ephedrin (IIIc). 3 g N-Benzoyl-4-oxy-nor-ephedrin wurden unter Eiskühlung und mechanischem Rühren zu 12 ccm HNO_3 (D = 1,52) gegeben. Nach Entfernen der Eis-Kochsalzmischung wurde die Reaktionsmischung eine Zeitlang bei Zimmertemp. stehengelassen und schließlich auf 100 g Eis geschüttet. Die Kristalle wurden aus 100 ccm 50%igem Alkohol umgelöst; Ausbeute 2,5 g Reinprodukt, Schmp. 171°, das sich in Alkalilaugen mit roter Farbe (wie Nitrophenole allgemein) auflöst.

$C_{16}H_{16}O_5N_2$. Ber. C 60,30, H 5,05, N 8,85.

Gef. C 60,35, H 5,50, N 8,75.

3-Amino-4-oxy-nor-ephedrin-monobenzoat (IIId) wurde durch Hydrieren von 2,4 g der Nitroverbindung in 120 ccm Alkohol und 3,5 ccm 3,7 n HCl in Alkohol mit 2 g Pd-Tierkohle (10% Pd) erhalten. Das in Wasser gut lösliche, schaumartige Hydrochlorid wurde ohne weitere Reinigung in das Diazoniumsalz überführt und verkocht.

3,4-Dioxy-N-benzoyl-nor-ephedrin (IIIe). Das im obigen Versuche erhaltene Aminsalz wurde in 80 ccm Wasser und 15 ccm 1 n HCl gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 0,5 g $NaNO_2$ in 5 ccm Wasser versetzt. Die Lösung

des gebildeten Diazoniumsalzes wurde einige Min. stehengelassen, schließlich am Wasserbad bis zum Aufhören der Gasentwicklung erwärmt. Die hiebei ausgeschiedene rötliche Masse, 1,42 g, schmilzt u. Zers. bei 180 bis 190°. Zwecks Identifizierung haben wir das Rohprodukt in das *Tribenzoylderivat (II)* überführt. Nach Lösen in 15 ccm Pyridin wurden 2 ccm Benzoylchlorid hinzugefügt und die Mischung 15 Min. am Wasserbad, weitere 24 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Der Verdampfungsrückstand wurde am Filter mit Wasser, 1 n HCl, 1 n NaOH und schließlich mit Wasser von fremden Stoffen befreit. Umlösen aus einer Mischung von 60 ccm Äthanol und 10 ccm Wasser lieferte Kristalle vom Schmp. 161°. Eine Mischprobe mit Tribenzoyl-corbasil ergab keine Schmelzpunktdepression.

Diese Arbeit wurde von der Ungarischen Akademie der Wissenschaften weitgehend unterstützt.

Dr. *Kovács Oskolás Margit*, Dr. *Eva Fodor-Varga* und Frl. *Kornelia Láng* sei für die Mikroanalysen, Frau *A. Szücs* für die geleistete technische Hilfe auch an dieser Stelle innigst gedankt.

Zusammenfassung.

dl-4-Oxy-nor-ephedrin, das früher aus dl-nor-Ephedrin bereits dargestellt und hiedurch mit Ephedrin in konfigurative Beziehung gebracht wurde, konnte nun in das Tribenzoylderivat des Corbasils übergeführt werden. dl-Corbasil besitzt folglich dieselbe Konfiguration wie dl-Ephedrin. Zu demselben Schluß gelangt man auch durch den Vergleich der zwei N-acylierten 3,4-Dimethoxy-phenylpropanolamin-Racemate im Laufe der N → O Acylwanderungsreaktion.

Ein Beitrag zur Konstitutionsermittlung von Peptiden I[1].

V. Mitteilung über Peptide[2].

Von

F. Wessely, K. Schlögl und G. Korger.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 11. Juni 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 19. Juni 1952.)

Die Konstitutionsbestimmung von Peptiden, d. h. die Feststellung der Reihenfolge der Aminosäuren, ist für die chemische Strukturbestimmung der Eiweißstoffe von großer Bedeutung. Besonders in jüngerer Zeit wurden mehrere Arbeiten dieser Frage gewidmet[3, 4].

Obwohl dieses Problem durch die Entwicklung der Papierverteilungschromatographie in vielen Fällen eine weitgehende Lösung erfahren hat[4], besitzen auch andere Methoden — besonders als Ergänzung und in Verbindung mit dieser Arbeitsweise — zweifellos noch bedeutendes Interesse. Die meisten derartigen Methoden laufen darauf hinaus, die *Amino*säure[5] eines Peptides chemisch zu markieren und nach Hydrolyse des Peptides die so gekennzeichnete Aminosäure zu isolieren und zu identifizieren. Bis auf ein wohl nur selten anwendbares Verfahren — Schmelzen eines Tripeptides mit β-Naphthol und Abspaltung von 2 Aminosäuren als Dioxopiperazin[6] — war es bisher immer nur möglich, *eine* Aminosäure aus einem Peptid abzuspalten[3, 4].

Uns ist es nun gelungen, in einem einfachen Arbeitsgang die *Amino*säure und die ihr benachbarte als Hydantoin abzuspalten. Hierüber soll im folgenden berichtet werden:

---

[1] Vorläufige Mittlg.: Nature (London) **169**, 708 (1952).

[2] 4. Mittlg.: *K. Schlögl, F. Wessely* und *G. Korger*, Mh. Chem. **83**, 845 (1952).

[3] Zusammenfassende Übersicht bis 1945: *S. W. Fox*, Adv. Protein Chem. **II**, 155 (1945).

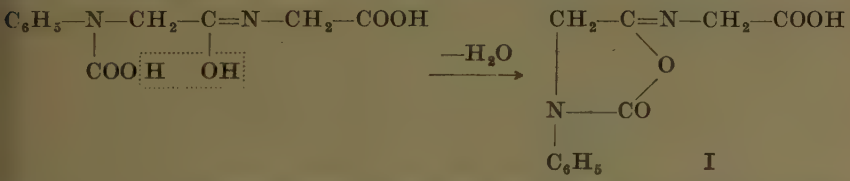
[4] 1945 bis 1951: *K. Schlögl*, Österr. Chem.-Ztg., im Druck.

[5] Nach einem Vorschlag von *S. W. Fox*, loc. cit., wollen wir die Aminosäure, die die freie Aminogruppe eines Peptides trägt, als *Amino*säure, die mit der freien Carboxylgruppe als Amino*säure* bezeichnen.

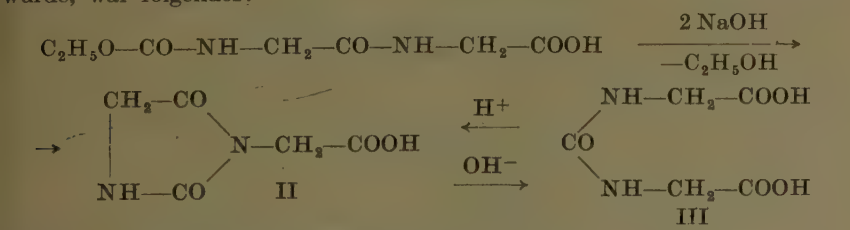
[6] *N. Lichtenstein*, J. Amer. chem. Soc. **60**, 560 (1938).

E. Fischer[7] hatte im Zuge seiner Studien über Peptidsynthesen durch Kupplung von N-Carbäthoxy-aminosäure-chloriden mit Aminosäuren und Peptiden N-Carbäthoxy-peptide dargestellt. Durch alkalische Verseifung hoffte er über die unbeständigen Peptid-N-carbonsäuren durch CO_2-Abspaltung zu den freien Peptiden zu gelangen. Diese Hoffnung erfüllte sich jedoch nicht; wider Erwarten verblieb ein Mol CO_2 im Molekül und *Fischer* nahm an, daß es sich um die freien Peptid-N-carbonsäuren handelte. Durch Verestern dieser Verbindungen gelangte man aber nicht wieder zu den N-Carbäthoxy-peptidestern, von denen man ausgegangen war, sondern erhielt von diesen verschiedene Ester, die *Fischer* als Verbindungen der β-Reihe bezeichnete. Die beständigen „Peptid-N-carbonsäuren" sollten sich — und analog alle Derivate der β-Reihe — von den normalen α-Verbindungen durch die Enolisierung der Peptidbindung unterscheiden. Damit wurde auch die Stabilität der N-Carbonsäuren erklärt.

H. Leuchs befaßte sich in mehreren Arbeiten[8] mit solchen „Peptid-N-carbonsäuren" von Glycin- und N-Phenyl-glycin-peptiden und erklärte die Verhältnisse ebenso wie *Fischer* durch Enolisierung der der *Amino*säure benachbarten Peptidbindung. In manchen Fällen konnte er die „Peptid-N-carbonsäuren" nicht als solche fassen, sondern nur als sog. „Lactonsäuren" (I), die durch intramolekulare Wasserabspaltung zwischen der N-Carboxylgruppe und der enolisierten Peptidbindung entstanden sein sollten. *Leuchs* diskutiert zwar die Möglichkeit einer Hydantoinstruktur, lehnt diese aber ohne Angabe von Beweisen ab.



In mehreren Arbeiten konnte einer von uns *(F. W.)*[9] eindeutig beweisen, daß es sich bei der von *Fischer* beschriebenen „Glycyl-glycin-N-carbonsäure" um das Carbonyl-bis-glycin III handelt. Das Schema, das für den Verlauf der alkalischen Verseifung des Carbäthoxydiglycins aufgestellt worden war und das dann auch für die anderen Carbalkoxypeptide als gültig erkannt wurde, war folgendes:



[7] Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 2094 (1903).

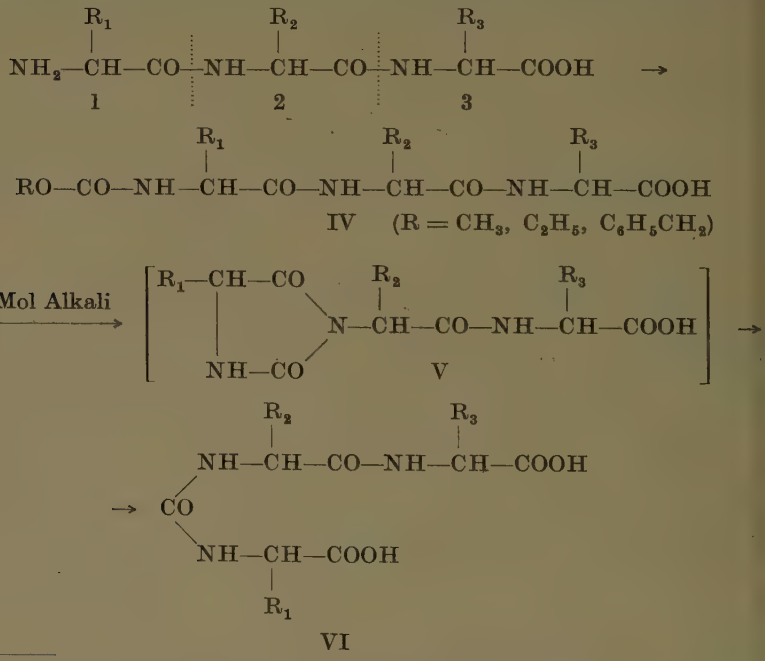
[8] *H. Leuchs* und *W. Manasse*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3235 (1907). — *H. Leuchs* und *F. B. La Forge*, ebenda **41**, 2586 (1908). — *H. Leuchs* und *P. Sander*, ebenda **58**, 1528 (1925).

[9] *F. Wessely* und *E. Kemm*, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **174**, 306 (1928). — *F. Wessely*, *E. Kemm* und *J. Mayer*, ebenda **180**, 64 (1929). — *F. Wessely* und *J. Mayer*, Mh. Chem. **50**, 439 (1928).

Es handelt sich dabei also um einen intermediären Ringschluß durch Alkoholabspaltung zum Hydantoin II; dieses ist in alkalischem Medium unbeständig und spaltet zur Carbonyl-bis-aminosäure III auf, die durch Säurebehandlung wieder in das Hydantoin II übergeführt werden kann. Als endgültigen Beweis für diese Formulierung wurde die alkalische Verseifung von N-Carbomethoxy-glycyl-alanin und N-Carbomethoxy-alanyl-glycin durchgeführt, wobei die gleichen 2basischen Säuren entstanden, die somit als Carbonyl-(glycin)-(alanin)[10] zu formulieren sind. Es war damit der Beweis erbracht, daß die bei alkalischer Verseifung von Carbalkoxy-dipeptiden entstehenden 2basischen Säuren Carbonyl-bis-aminosäuren und nicht „Peptid-N-Carbonsäuren" darstellen. Das anfänglich hypothetische Zwischenglied II konnte in neuerer Zeit in drei Fällen[11] bei der Behandlung von Cbzo-dipeptidestern mit NH_3, wobei der Hydantoinring noch nicht aufgespalten wird, ebenfalls gefaßt werden, womit obiges Reaktionsschema zur Gänze gesichert ist.

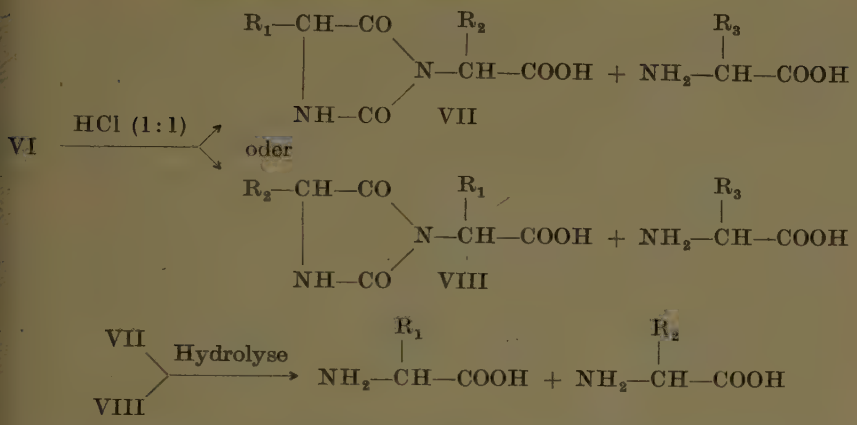
Diese Reaktion schien uns nun zum Abbau von Peptiden sehr geeignet, da sie es ermöglichen mußte, die *Amino*säure und die ihr benachbarte eines Peptides in einfacher Weise als Hydantoin abzuspalten.

Das Prinzip der neuen Methode sei an Hand eines Tripeptides erläutert:



[10] Zur abgekürzten Benennung von Harnstoffen der Formel III bzw. VI schlagen wir die Bezeichnung Carbonyl-aminosäuren (z. B. Carbonyl-(glycin)-(alanin), kurz: Gly-CO-Ala) bzw. Carbonyl-aminosäure-peptide (z. B. Carbonyl-(glycin)-(glycyl-alanin), kurz: Gly-CO-Gly-Ala) vor. Diese Bezeichnungen haben wir schon früher [Mh. Chem. **83**, 493 (1952)] verwendet.

[11] *J. S. Fruton* und *M. Bergmann*, J. biol. Chem. **145**, 253 (1942). — *C. A. Dekker*, *S. P. Taylor* und *J. S. Fruton*, ebenda **180**, 155 (1949).



Das Peptid wird in üblicher Weise in sein Carbalkoxy-derivat IV übergeführt. Dieses liefert beim Erwärmen mit 2 Mol Alkali über die intermediär entstehende Verbindung V (solche Verbindungen wurden von uns als Hydantoinpeptide bezeichnet und in größerer Zahl dargestellt[12]) das Carbonyl-*amino*säure-peptid VI · VI spaltet bei Behandlung mit HCl in der Siedehitze glatt ein substituiertes Hydantoin (VII oder VIII) ab, das sich aus den Aminosäuren 1 und 2 aufbaut. Dieses kann von der Aminosäure 3 durch Ätherextraktion leicht abgetrennt werden. Energische Hydrolyse des Hydantoins und anschließende Papierchromatographie ergibt die Aminosäuren 1 und 2, während 3 sich in der vom Hydantoin befreiten wäßr. Lösung befindet und ebenfalls papierchromatographisch identifiziert werden kann.

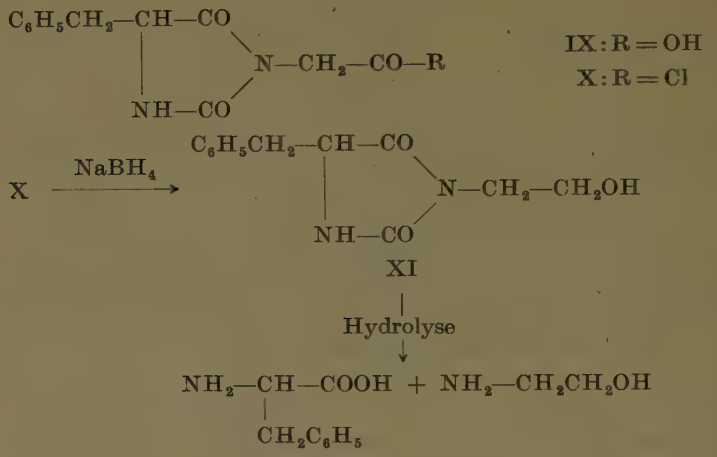
Leider läßt sich über die Konstitution des Hydantoins, das bei der Säurebehandlung von VI entsteht, im vornherein nichts Sicheres aussagen (VII oder VIII), da, wie weiter unten näher ausgeführt werden wird, diese im wesentlichen von der Größe der Reste R_1 und R_2 abhängt, die von Peptid zu Peptid variiert.

Da es uns nämlich mit der im folgenden zu besprechenden Methode gelang, die Konstitution eines aus zwei verschiedenen Aminosäuren aufgebauten Hydantoins zu ermitteln, könnte man, wenn der Ringschluß zum Hydantoin immer nur in einer Richtung, etwa VI nach VII erfolgen würde, wie dies in den von uns bisher untersuchten Beispielen der Fall war, gleichzeitig mit der Bestimmung der Aminosäuren 1 und 2 auch die Feststellung treffen, welche der beiden die *Amino*säure des Peptides darstellt.

Diese Methode zur Konstitutionsbestimmung eines Hydantoins sei am Beispiel der 5-Benzyl-hydantoin-3-essigsäure IX erläutert, die aus Phenylalanin und Glycin aufgebaut ist. Wird das Säurechlorid X, das

[12] *K. Schlögl, F. Wessely* und *G. Korger*, Mh. Chem. **83**, 493 (1952).

mit Thionylchlorid leicht erhältlich ist, der Reduktion mit $NaBH_4$ unterworfen, so entsteht der Hydantoinalkohol XI[12]. Dieser wird hydrolysiert, dem Hydrolysat der Aminoalkohol — im vorliegenden Fall Colamin — durch Ätherextraktion entzogen und die unveränderte Aminosäure (Phenylalanin) papierchromatographisch identifiziert — während Glycin fehlt.



$NaBH_4$ wurde als Reduktionsmittel deshalb gewählt, weil $LiAlH_4$ schon unter milden Bedingungen auch den Hydantoinring unter Reduktion zumindest einer CO-Gruppe angreift, wie *I. J. Wilk* und *W. J. Close*[13] zeigen konnten. Tatsächlich führte auch in unserem Fall Reduktion mit $LiAlH_4$ sowohl des Hydantoins IX, als auch des entsprechenden Esters nicht zum Ziel. Ebensowenig war für unseren Zweck, also die Konstitutionsermittlung eines Hydantoins, Oxydation mit Bleitetraacetat oder mit Hypobromit erfolgreich.

Die neue Methode zur Bestimmung der *Amino*säure und der ihr benachbarten wurde zuerst am Diglycyl-glycin erprobt. Wir erhitzten die von *Fischer* beschriebene[14] „Diglycyl-glycin-N-carbonsäure", VI ($R_1 = R_2 = R_3 = H$), die auch *V. Cerchez*[15] noch als solche anspricht, mit Salzsäure (1 : 1) 2 Stdn., dampften im Vak. zur Trockene, nahmen den Rückstand in Wasser auf und extrahierten mit Äther. Dabei erhielten wir in 75%iger Ausbeute die Hydantoin-3-essigsäure II. Damit war auch der endgültige Beweis erbracht, daß es sich bei dem *Fischer*schen Produkt nicht um die „Diglycyl-glycin-N-carbonsäure", sondern um das Carbonyl-(glycin)-(glycyl-glycin) (Gly-CO-Gly-Gly) handelt, da nur aus diesem bei der Hydrolyse die Hydantoin-3-essigsäure entstehen kann.

[13] J. Org. Chem. **15**, 1020 (1950).
[14] Ber. dtsch. Chem. Ges. **36**, 2094 (1903).
[15] Bull. Soc. chim. France (4) **49**, 324 (1931).

Das abgespaltene Glycin (Aminosäure 3) befand sich in der extrahierten wäßr. Schicht und konnte papierchromatographisch identifiziert werden.

Es ist also — auch im Hinblick auf die Ergebnisse bei den anderen von uns untersuchten Peptiden — als sicher anzunehmen, daß es sich bei allen in der älteren Literatur beschriebenen „Peptid-N-carbonsäuren“[16] um Carbonyl-aminosäure-peptide der allgemeinen Formel VI bzw. um Carbonyl-bisaminosäuren (bei Dipeptid-N-carbonsäuren) handelt.

Als nächstes Beispiel wählten wir das DL-Leucyl-glycyl-DL-phenylalanin, welches infolge der 3 verschiedenen am Aufbau beteiligten Aminosäuren als besonders geeignet schien, den neuen Abbau zu studieren. Das Peptid wurde nach *H. Leuchs* und *U. Suzuki* dargestellt[17]. Die Gewinnung der nicht beschriebenen N-Carbäthoxyverbindung verlief ohne Schwierigkeiten. Durch 3stündiges Erhitzen mit 2 Mol Alkali erzielten wir die Umlagerung zum Carbonyl-(leucin)-(glycyl-phenylalanin) XII (Leu-CO-Gly-Phe), das roh durch Äquivalentsgewichtsbestimmung identifiziert wurde. Es gelang aber auch, durch einmaliges Umlösen aus Wasser, wobei nur kurz erhitzt wurde, die Verbindung analysenrein zu erhalten. Beim öfteren Umlösen aus Wasser und besonders beim längeren Erhitzen der wäßr. Lösung änderten sich die Analysenwerte, was durch partiellen Ringschluß zum Hydantoinpeptid XIII zu erklären ist.

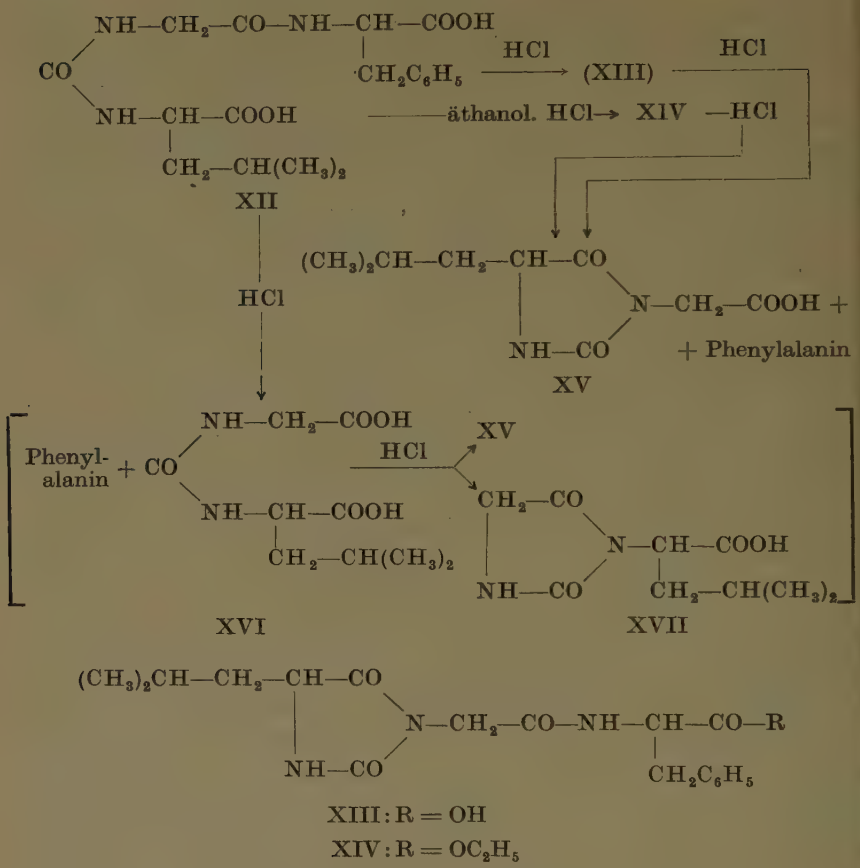
Beim Behandeln von XII mit HCl in der Hitze erhielten wir das Hydantoin XV, das sich infolge seiner schlechten Wasserlöslichkeit leicht abtrennen ließ, während die wäßr. Mutterlauge das Phenylalanin enthielt, das papierchromatographisch rein, d. h. frei von Glycin und Leucin war.

Es waren zunächst die beiden möglichen Hydantoine XV und XVII zu erwarten. Auf Grund der *Leuchs*schen Versuche[8] sowie der Tatsache, daß Carbonyl-bisaminoverbindungen in saurer Lösung leicht die entsprechenden Hydantoine liefern[18], schien es wahrscheinlich, daß unter dem Einfluß der H-Ionen zunächst Ringschluß zum Hydantoinpeptid XIII erfolgt, das sekundär in das Hydantoin XV und Phenylalanin gespalten wird. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß primär zumindest ein Teil von XII in Carbonyl-(glycin)-(leucin) XVI und Phenylalanin verseift wird. Jedoch auch bei XVI erscheint in diesem Fall, wo R_1 (Isobutyl) größer als R_2 (H) ist, der Ringschluß zum Hydantoin XV wahrscheinlicher, da ja die Bildung von am C-Atom 5 substituierten Hydantoinen bevorzugt erfolgt[18].

[16] *H. Leuchs*, loc. cit. und z. B. auch *L. Havestadt* und *R. Fricke*, Ber. dtsch. Chem. Ges. **57**, 2048 (1924).

[17] Ebenda **37**, 3306 (1904).

[18] *E. Ware*, Chem. Rev. **46**, 403 (1950).



XIII: R = OH
XIV: R = OC_2H_5

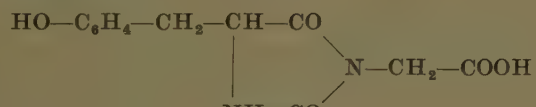
Um diese Verhältnisse zu klären, suchten wir nach einer milden Methode, den Ringschluß zum Hydantoinpeptid XIII vorzunehmen, ohne dabei die Amino*säure* Phenylalanin abzuspalten und fanden diese im kurzzeitigen Erwärmen mit äthanolischer Salzsäure. Dabei erhielten wir den Hydantoinpeptidester XIV, der bei der Hydrolyse neben Phenylalanin ein Hydantoin lieferte, das mit dem aus XII erhaltenen identisch war und dem somit die Struktur XV zukommt.

Es ist von Interesse, daß bei dem Versuch, aus dem Carbonyl-(leucin)-(glycyl-phenylalanin) XII mit Diazoäthan den entsprechenden Diäthylester darzustellen, in guten Ausbeuten der Hydantoinpeptidester XIV erhalten wurde. In diesem Fall scheint also der zweifellos intermediär gebildete Diäthylester — zum Unterschied von später zu erwähnenden Fällen — so leicht Alkohol abzuspalten, daß schon unter den milden Bedingungen der Aufarbeitung (siehe exp. Teil) hier Ringschluß zum Hydantoin eingetreten war.

Zur Darstellung des freien Hydantoinpeptides wurden ausgehend von XII noch andere Methoden versucht. Bei der Behandlung von XII mit HCl-Gas in Nitromethan analog *P. Edman*[19] resultierte nur reines, unverändertes Ausgangsmaterial. Wie erwähnt, war es *H. Leuchs*[8] gelungen, durch oft nur kurzzeitiges Erwärmen der aus Glycin und N-Phenyl-glycin aufgebauten „Peptid-N-carbonsäuren" mit verd. HCl zu den „Lactonsäuren", also den Hydantoinpeptiden zu gelangen. Wir konnten hingegen beim halbstünd. Erhitzen mit 0,1 und 0,3 n HCl wohl teilweisen Ringschluß erzielen, wie sich aus den Analysendaten ergab, jedoch ging damit bereits eine Abspaltung von Phenylalanin parallel.

Es gelang also auf diesem Weg nicht, XIII rein zu erhalten. Die *Leuchs*schen Ergebnisse erklären sich zwanglos aus der Tatsache, daß N-substituierte Hydantoinsäuren sehr instabil sind und äußerst leicht Ringschluß zu den entsprechenden Hydantoinen erleiden[18].

Um die Anwendungsbreite der neuen Methode kennenzulernen, führten wir den Abbau mit 0,1 Millimol N-Carbäthoxy-leucyl-glycyl-phenylalanin in der oben angegebenen Weise, jedoch ohne Isolierung und Reinigung der Zwischenstufen durch. Es zeigte sich, daß auch hier die Ergebnisse völlig eindeutig waren. Hydantoin XV wurde nach Hydrolyse von XII der wäßr. Lösung durch Ätherextraktion entzogen, die nur mehr Phenylalanin enthielt, während das Hydantoin nach Druckhydrolyse im Papierchromatogramm ausschließlich Glycin und Leucin ohne Spuren von Phenylalanin zeigte.



XVIII

Es schien interessant, festzustellen, ob auch die N-Carbobenzoxy-(Cbzo-)peptide, die ja in der Peptidchemie eine überaus große Rolle spielen, mit Alkali ebenfalls die Umlagerung zu den Carbonyl-aminosäure-peptiden erleiden würden. Von N-Cbzo-dipeptiden waren ja bereits drei Fälle — wie erwähnt — bekannt[11]. Zu diesem Zweck haben wir den N-Cbzo-L-tyrosyl-glycyl-glycin-äthylester nach *M. Bergmann* und *J. S. Fruton*[20] und den bisher noch nicht beschriebenen N-Cbzo-L-tyrosyl-glycyl-DL-phenylalanin-äthylester durch Kupplung von N-Cbzo-L-tyrosin-azid mit Glycyl-DL-phenylalanin-äthylester dargestellt. Wir wählten gerade diese beiden Peptide, da die beim Abbau zu erwartende 5-(p-Oxybenzyl-)-hydantoin-3-essigsäure XVIII bereits bekannt war[21] und daher gute Vergleichsmöglichkeiten bestanden. Die Carbonyl-bisaminoverbindungen, die durch 2stündiges Erwärmen mit 3 Mol Alkali erhalten worden waren, wurden nicht weiter gereinigt, da alle Versuche,

[19] Acta chem. Scand. **4**, 283 (1950).
[20] J. Biol. Chem. **118**, 405 (1937).

sie umzulösen, fehlschlugen, wie überhaupt die meisten Carbonyl-aminosäurepeptide zum Unterschied von den Hydantoinpeptiden wenig kristallisationsfreudige Substanzen darstellen. Die Äquivalentsgewichtsbestimmung der Rohprodukte lieferte etwas zu hohe Werte, was durch teilweisen Ringschluß zum Hydantoin erklärt werden kann. Behandlung mit HCl in der Hitze und anschließende Ätherextraktion lieferte in beiden Fällen zirka 70% d. Th. eines Hydantoins, das in seinen Eigenschaften völlig mit dem in der Literatur beschriebenen Produkt XVIII übereinstimmte. Druckhydrolyse lieferte Glycin und Tyrosin. Zur weiteren Charakterisierung wurde noch der Äthylester dargestellt, der seinem Verhalten nach ebenfalls mit dem beschriebenen Ester von XVIII[21] identisch war.

Veresterungsversuche an beiden Carbonyl-aminosäure-peptiden (Tyr-CO-Gly-Gly und Tyr-CO-Gly-Phe) mit äthanol. HCl führten zu folgenden Ergebnissen: Tyr-CO-Gly-Gly ergab nach 15 Min. Behandlung in der Wärme ein Gemisch von Estern, die durch fraktionierte Kristallisation aus Äther-Äthanol zum Teil getrennt werden konnten. Der eine Ester schmolz von 195 bis 196° und war mit dem Ester von XVIII identisch, während sich die tiefer schmelzende Fraktion (80 bis 85°) als Diäthylester von Tyr-CO-Gly-Gly erwies. Das Papierchromatogramm der Mutterlauge zeigte, daß eine beträchtliche Menge von Glycin als Ester abgespalten worden war, was mit obigen Befunden der Veresterung in gutem Einklang steht. Es ist also auch hier die Glycyl-Glycin-Bindung — wie in anderen Fällen schon öfter festgestellt worden war[22], gegen heiße äthanol. HCl sehr empfindlich. Wurde aber das rohe Tyr-CO-Gly-Gly nur 5 Min. mit äthanol. HCl erhitzt, so war keine Abspaltung von Glycin zu beobachten und wir erhielten in guten Ausbeuten den Di-äthylester der Carbonylbisaminoverbindung Tyr-CO-Gly-Gly als Produkt vom Schmp. 83 bis 86°. Es scheint also nicht möglich, auf diesem Wege den Hydantoinpeptidester darzustellen, da einerseits die Glycyl-glycinbindung zu empfindlich, anderseits aber der erwähnte Diäthylester zum Unterschied von der analogen Verbindung Leu-CO-Gly-Phe keine so große Tendenz zum Ringschluß zeigt.

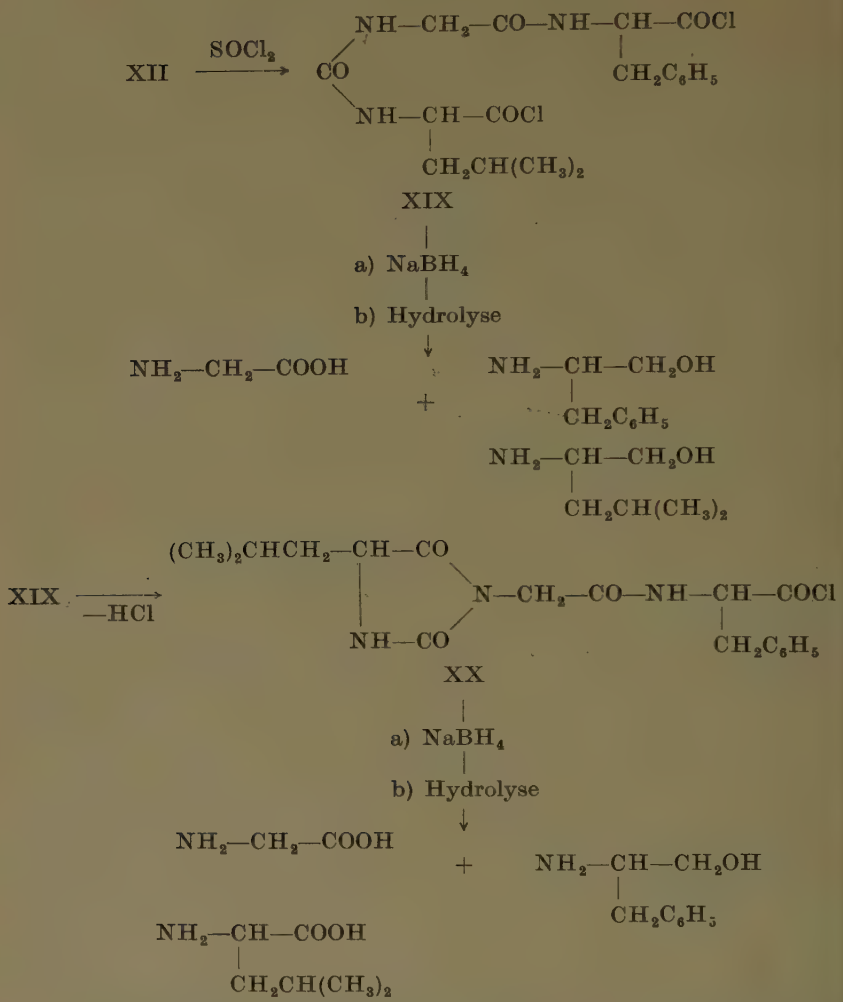
Beim Carbonyl-(tyrosin)-(glycyl-phenylalanin) (Tyr-CO-Gly-Phe) führte die Behandlung mit äthanol. HCl in der Hitze während 15 Min. zu einem Gemisch von Estern, welches nicht aufgetrennt werden konnte, nach der Äthoxylbestimmung aber zu etwa gleichen Teilen aus dem Diäthylester von Tyr-CO-Gly-Phe und dem Hydantoinpeptidester bestand. Abspaltung von Phenylalanin war noch nicht zu bemerken, zeigte sich aber beim Erhitzen auf 30 Min. bereits in erheblichem Maße.

[21] *T. B. Johnson* und *D. A. Hahn*, J. Amer. chem. Soc. **39**, 1255 (1917).
[22] Siehe z. B.: *E. Fischer* und *E. Fourneau*, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 2868 (1901).

Als letztes und fünftes Tripeptid zogen wir das bisher nicht beschriebene DL-Alanyl-glycyl-DL-phenylalanin in den Kreis unserer Untersuchungen. Es sollte hier, wie bereits beim Leucyl-glycyl-phenylalanin festgestellt werden, ob die neue Methode auch bei Verwendung von geringen Substanzmengen eindeutige Rückschlüsse auf die *Amino*säure und die ihr benachbarte gestattet. Wir haben daher auch hier bewußt auf die Isolierung der Zwischenstufen verzichtet. Der N-Carbomethoxy-tripeptidester wurde durch Kupplung des N-Carbomethoxy-DL-alanin-azides mit Glycyl-DL-phenylalanin-äthylester dargestellt. Diese Kupplung gab nur mäßige Ausbeuten, was auf die leichte Löslichkeit des Azides in der wäßr. Diazotierungslösung zurückzuführen sein dürfte. Das Reaktionsprodukt war ein Glas, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Nach Hydrolyse lag im Papierchromatogramm Alanin, Glycin und Phenylalanin vor. Es schien daher im Verein mit den angewandten Reinigungsmethoden sicher, daß der gewünschte Ester vorlag.

Die Umwandlung in die Carbonyl-bisaminoverbindung Ala-CO-Gly-Phe wurde, wie üblich, durchgeführt. Da diese geringe Ninhydrinreaktion zeigte, wurde in Essigester aufgenommen und zur Entfernung von Spuren Aminosäuren und Peptiden mit verd. HCl durchgeschüttelt. Nach 2stünd. Behandlung mit HCl in der Hitze und anschließender Ätherextraktion war in der wäßr. Phase nur mehr Phenylalanin enthalten, das durch Spuren Glycin und Alanin verunreinigt war. Druckhydrolyse des in der Ätherschicht enthaltenen Hydantoins lieferte ein Gemisch von Glycin und Alanin ohne Spuren Phenylalanin.

Abschließend soll noch über eine neue Möglichkeit berichtet werden, zusätzlich zur Bestimmung der *Amino*säure und der ihr benachbarten in einfachen Peptiden im selben Arbeitsgang auch die Amino*säure* zu bestimmen. Zu diesem Zweck machten wir von der Reaktion Gebrauch, die uns auch — wie oben ausgeführt — dazu diente, die Konstitution eines Hydantoins zu ermitteln, nämlich die Reduktion des Säurechlorides mit $NaBH_4$. Die neue Methode wurde bisher nur am Leucyl-glycyl-phenylalanin erprobt, wo sie eindeutige Ergebnisse lieferte. Dazu wurde das Carbonyl-(leucin)-(glycyl-phenylalanin) XII mit $SOCl_2$ behandelt und das Reaktionsprodukt mit $NaBH_4$ reduziert; hierauf wurde unter Druck hydrolysiert und dem Hydrolysat der gebildete Aminoalkohol durch Ätherextraktion entzogen. Im Papierchromatogramm fehlte nur Phenylalanin, was einen intermediären Ringschluß des Di-Säurechlorides XIX zum Chlorid des Hydantoinpeptides (XX) beweist. Aus diesem entsteht bei Reduktion und Hydrolyse Glycin und Leucin, während Phenylalanin zum Alkohol reduziert wurde. Wäre hingegen XIX reduziert worden, so müßte im Papierchromatogramm auch das zum Alkohol reduzierte Leucin fehlen.



Als wir im Modellversuch Carbonyl-bisglycin III der Behandlung mit $SOCl_2$ unterwarfen und das Reaktionsprodukt mit Alkohol behandelten, war auch hier — wo zweifellos die geringste Tendenz zum Ringschluß zu erwarten ist — in der Hauptmenge Hydantoin-3-essigester neben wenig Carbonyl-bisglycinester entstanden. Dies stellt einen Beweis für den zu erwartenden leichten Ringschluß von Carbonyl-bisaminosäurechloriden zu den entsprechenden Hydantoinen dar, was mit obigem Befund in gutem Einklang steht.

Diskussion der Ergebnisse.

Wie aus den beim Abbau der fünf Tripeptide erhaltenen Ergebnissen hervorgeht, gestattet es die neue Methode, die *Amino*säure und die ihr benachbarte eines Peptides in einem Arbeitsgang, dessen experimentelle

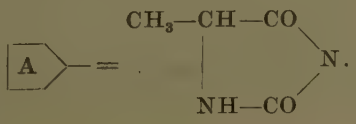
Durchführung sich als sehr einfach erwiesen hat, als Hydantoin abzuspalten. Es ist einleuchtend, daß sich das eingangs für Tripeptide angegebene Schema auf jedes höhere einheitliche Oligopeptid übertragen läßt, wenn sich auch der experimentellen Durchführung in manchen Fällen Schwierigkeiten entgegenstellen werden.

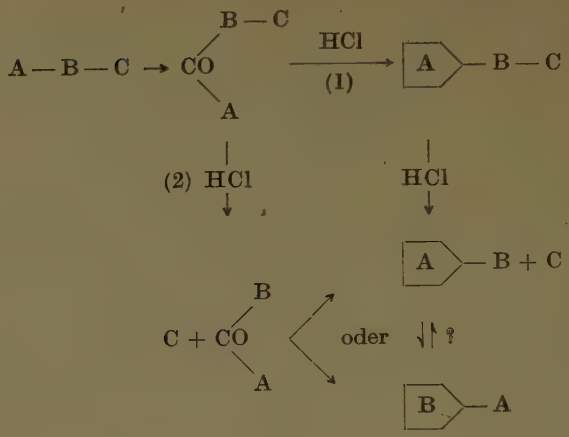
Die Carbalkoxylierung eines Peptides stellt eine Reaktion dar, die dessen Struktur wohl kaum verändern dürfte. Die anschließende Behandlung der Carbalkoxy-peptide mit Alkali in der Hitze führt nach den bisherigen Erfahrungen auf jeden Fall zu einer Carbonyl-bisaminoverbindung (*Amino*säure-CO-peptid), an deren Aufbau die *Amino*säure und die ihr benachbarte beteiligt sein müssen, gleichgültig, welche Veränderungen — besonders bei höheren Peptiden — durch das Alkali in der restlichen Kette hervorgerufen werden. Da diese Veränderungen vor allem in einer teilweisen Sprengung von Peptidbindungen bestehen werden, ist es notwendig, das Carbonyl-aminosäure-peptid auf die Anwesenheit von freien Aminosäuren bzw. Peptiden papierchromatograhisch zu prüfen. Solche würden später stören und sind durch Lösen des Carbonyl-aminosäure-peptides in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Essigester) und Ausschütteln mit verd. HCl zu entfernen. Als noch einfacher hat sich die direkte Extraktion der sauren wäßr. Lösung dieser Verbindungen mit Äther erwiesen, wobei sie sofort frei von Aminosäuren und Peptiden anfallen.

Das so gereinigte *Amino*säure-CO-peptid wird der Hydrolyse mit HCl (1 : 1) unterworfen. Die dabei gebildeten Hydantoine sind durchwegs ätherlöslich, können daher durch Extraktion quantitativ aus dem Hydrolysat — ohne durch Aminosäuren verunreinigt zu sein — abgetrennt werden und liefern bei der Druckhydrolyse auf jeden Fall nur die *Amino*säure und die ihr benachbarte.

Für die Feststellung der beiden amino-endständigen Aminosäuren ist es gleichgültig, welche der beiden möglichen Strukturen dem Hydantoin zukommt. Wenn auch in den von uns bisher untersuchten Fällen der Hydantoinringschluß nur in einer Richtung erfolgte und es daher möglich scheint, daraus die Reihenfolge der Aminosäuren 1 und 2 abzuleiten, so dürfen diese Ergebnisse aus folgenden Überlegungen nicht verallgemeinert werden.

Die verschiedenen Möglichkeiten der Hydantoinbildung soll nachstehendes Schema andeuten, in dem A, B und C die Aminosäurereste eines Tripeptides darstellen, während die Hydantoine nur schematisch* angedeutet sind.

* Wenn z. B. A = Alanin, 



1. Die Carbonyl-bisaminoverbindung kann primär zum Hydantoinpeptid ringschließen, was bevorzugt dann der Fall sein wird, wenn der Rest R_1 der Aminosäure A groß ist gegen R_2 von B. Dieses Hydantoinpeptid wird dann weiter in Hydantoin A — B und die Aminosäure C gespalten.

2. Andererseits kann aber primär aus A—CO—B—C C abgespalten werden, worauf der Ringschluß der entstehenden Carbonyl-bisaminosäure A—CO—B wieder von der „Schwere" der Aminosäuren A und B abhängen wird.

Ist also der Rest der Aminosäure A groß gegen den von B, wie das bei den von uns bisher untersuchten Peptiden der Fall war, so wirken beide Effekte zusammen und es wird nur das Hydantoin A — B entstehen. Die anderen Fälle, d. h. wo B schwerer als A ist, sind das Ziel weiterer Untersuchungen. Hierbei ist auch eine Umlagerung primär entstehender, vielleicht instabiler Hydantoine in die stabilere Form nicht ausgeschlossen, die ebenfalls näher untersucht werden soll.

Einen Beweis für diese Überlegungen, daß der Ringschluß primär von der Größe der Reste abhängt, stellt auch die bereits früher erwähnte Behandlung von Cbzo-dipeptidestern mit alkohol. NH_3 dar, wobei in den Fällen von Cbzo-phenylalanyl-glycinester, Cbzo-methionyl-glycinester und Cbzo-leucyl-glycinester jeweils die Amide der entsprechenden Hydantoine erhalten wurden[11].

Berücksichtigt man die erwähnten Möglichkeiten, so folgt, daß der neue Abbau gegenwärtig nur erlaubt, Aussagen über die *Amino*säure und die ihr benachbarte, nicht aber über ihre Reihenfolge im Peptid zu machen. Dies scheint jedoch auch nicht von allzugroßer Bedeutung, da es eine Reihe von Verfahren, vor allem *Sanger*s DNP-Verfahren gibt[3, 4], die zur Bestimmung der *Amino*säure dienen können.

Auf die sterischen Verhältnisse, die in manchen Fällen (aktive und racemische Aminosäuren, verschiedene sterische Formen des Hydantoins) sehr kompliziert liegen, haben wir keine Rücksicht genommen, da diese Fragen für den von uns angestrebten Zweck ohne Bedeutung sind.

Wenn dieses neue Verfahren vielleicht auch nicht allgemein anwendbar sein dürfte, so scheint es uns doch eine Bereicherung der bisherigen Methoden zur Konstitutionsermittlung von Peptiden.

Es soll, ebenso wie die Methode zur Bestimmung der Amino*säure* noch an anderen, auch höheren Peptiden erprobt werden, um seine Grenzen kennenzulernen. Hierüber wird später berichtet werden.

Experimenteller Teil.

Hydrolyse des 5-Benzyl-3-(β-oxyäthyl)-hydantoins XI. XI wurde, wie schon früher beschrieben[12], aus 5-Benzyl-hydantoin-3-essigsäure IX durch Chlorierung mit $SOCl_2$ und Reduktion des Säurechlorides X mit $NaBH_4$ dargestellt.

0,1 g XI haben wir mit 2 ml konz. HCl bei 150 bis 160° 5 Stdn. im Röhrchen erhitzt. Der Abdampfrückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit NaOH auf pH 8 gebracht und mit Äther im Apparat extrahiert. Die wäßr. Lösung wurde angesäuert, im Vak. eingedampft, der Rückstand mit absol Äthanol ausgekocht und die alkohol. Lösung nach Einengen papierchromatographiert. Dabei war nur Phenylalanin festzustellen, während Glycin fehlte.

Abbau von Tripeptiden.

a) Glycyl-glycyl-glycin.

Hydantoin-3-essigsäure aus der *Fischer*schen „Diglycyl-glycin-N-carbonsäure". 0,46 g der nach *Fischer*[7] dargestellten Verbindung wurden mit 20 ml HCl (1 : 1) 3 Stdn. zum Sieden erhitzt, die Lösung i. Vak. zur Trockene gedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und durch 20 Stdn. im Apparat mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung enthielt 0,22 g (71% d. Th.) Hydantoin-3-essigsäure vom Schmp. 199 bis 201°[23], die mit einer authentischen Probe im Mischschmp. keine Depression gab. Die wäßr. Lösung lieferte 0,20 g Rückstand, der sich papierchromatographisch als Glycin erwies.

b) DL-Leucyl-glycyl-DL-phenylalanin.

N-Carbäthoxy-DL-leucyl-glycyl-DL-phenylalanin. 3,2 g Tripeptid[17] lösten wir in 10 ml 1 n NaOH (1 Mol) und versetzten unter Kühlen und Schütteln abwechselnd mit 1,1 g Äthylchlorkohlensäureester (1,1 Mol) und einer verd. Sodalösung. Nach $^3/_4$ Stdn. Schütteln wurde mit verd. HCl angesäuert, vom ölig ausfallenden Niederschlag abdekantiert, dieser in Äthanol gelöst und mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach 2täg. Stehen bei 0° hatten sich Kristalle abgeschieden. Ausbeute: 2,7 g (70% d. Th.). Aus Äthanol-Wasser. Schmp.: 155 bis 158° (Zers.)

$C_{20}H_{29}O_6N_3$. Ber. C 58,96, H 7,17, Äqu.-G. 407. Gef. C 59,32, H 7,26, Äqu.-G. 410.

[23] Sämtliche Schmelzpunkte dieser Arbeit wurden im Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt.

Carbonyl-(DL-leucin)-(glycyl-DL-phenylalanin). (XII). 1 g obiger Carbäthoxyverbindung wurde in 5,3 ml 1 n NaOH (2,1 Mol) gelöst und 3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Das nach dem Neutralisieren mit der äquivalenten Menge n-HCl ausfallende zähe Öl brachten wir durch Erwärmen und Zusatz von Wasser in Lösung, kochten 1mal mit Tierkohle auf, filtrierten und kühlten rasch ab. Dabei schieden sich nach einigem Stehen 0,6 g (65% d. Th.) Kristalle ab. Schmp.: 178 bis 180° (Zers.).

$C_{18}H_{25}O_6N_3$. Ber. C 56,98, H 6,64, Äqu.-G. 189,6. Gef. C 57,03, H 6,64, Äqu.-G. 192.

Nach 2maligem Umlösen aus Wasser: Schmp.: 179 bis 181° (Zers.).

Gef. C 57,88, H 6,13. Ber. für das Hydantoinpeptid XIII $C_{18}H_{23}O_5N_3$ C 59,82, H 6,41.

5-Isobutyl-hydantoin-3-essigsäure (XV). 0,5 g XII wurden mit 20 ml HCl (1 : 1) 3 Stdn. in der Siedehitze behandelt, i. Vak. zur Trockene gebracht, in wenig Wasser aufgenommen und vom ungelösten Hydantoin abgesaugt. Ausbeute: 0,19 g (68% d. Th.).

Aus Wasser Blättchen. Schmp.: 183 bis 185°.

$C_9H_{14}O_4N_2$. Ber. C 50,44, H 6,58. Gef. C 50,23, H 6,71.

In der Mutterlauge befand sich papierchromatographisch reines Phenylalanin.

N-(5-Isobutyl-hydantoin-3-acetyl)-DL-phenylalanin-äthylester (XIV). 0,2 g XII, gelöst in 10 ml absol. Äthanol, sättigten wir unter Kühlung mit HCl-Gas und erhitzten anschließend 15 Min. zum Sieden. Das nach dem Abdampfen i. Vak. verbleibende Öl, welches mit Äther kristallisierte und im Papierchromatogramm keinen Fleck zeigte, wurde 2mal aus Äthanol-Äther-Petroläther umgelöst. Ausbeute: 0,11 g (54% d. Th.) Nadeln. Schmp.: 162 bis 164°.

$C_{20}H_{27}O_5N_3$. Ber. C 61,68, H 6,98, OC_2H_5 11,57. Gef. C 61,41, H 6,58, OC_2H_5 11,58.

5-Isobutyl-hydantoin-3-essigsäure (XV) durch Hydrolyse von XIV. 0,038 g XIV wurden durch 3 Stdn. der Hydrolyse mit HCl (1 : 1) unterworfen. Die Aufarbeitung erfolgte durch Eindampfen i. Vak., Aufnehmen in Wasser und Extraktion der wäßr. Lösung. Die Ätherlösung enthielt 0,015 g (71% d. Th.) an Hydantoin XV, das nach einmaligem Umlösen aus Wasser den Schmp. von 184 bis 186° zeigte und keine Depression im Mischschmp. mit XV gab.

Veresterung von XII mit Diazoäthan. 0,050 g XII, gelöst in 2 ml absol. Äthanol, versetzten wir mit einer ätherischen Lösung von Diazoäthan bis zur bleibenden Gelbfärbung. Nach 3 Stdn. wurde i. Vak. zur Trockene gedampft und der Rückstand aus Äthanol-Äther umgelöst. Ausbeute: 0,032 g (64% d. Th.). Schmp.: 159 bis 162°. Mischschmp. mit XIV: 159 bis 163°.

$C_{20}H_{27}O_5N_3$. Ber. OC_2H_5 11,57. Gef. OC_2H_5 11,85.

Ber. für den Diäthylester von XII $C_{22}H_{33}O_6N_3$ OC_2H_5 20,70.

Versuche zur Darstellung des Hydantoinpeptides XIII.

a) mit HCl-Gas in Nitromethan. 0,050 g XII suspendierten wir in 5 ml Nitromethan und sättigten mit HCl-Gas, wobei Lösung eintrat. Nach 15 Min. Erwärmen auf 40° wurde i. Vak. zur Trockene gebracht, in Wasser aufge-

nommen und mit Äther extrahiert. Ausbeute: 0,045 g. Schmp.: 180 bis 181°, keine Depression mit Ausgangsmaterial.

$C_{18}H_{25}O_6N_3$. Ber. C 56,98, H 6,64. Gef. C 56,57, H 6,64.

b) durch Erhitzen mit 0,3 n HCl. 0,050 g XII wurden mit 3 ml 0,3 n HCl $^1/_2$ Std. zum Sieden erhitzt. Da nach dem Abdampfen i. Vak. nur ölige Substanz resultierte, wurde in Wasser gelöst und mit Äther extrahiert. Dabei schieden sich aus dem Äther 0,020 g Kristalle ab. Schmp.: 146 bis 150° (Sintern ab 138°).

In der wäßr. Phase war papierchromatographisch Phenylalanin nachzuweisen.

Gef. C 58,30, H 6,88. Ber. für Hydantoinpeptid XIII $C_{18}H_{23}O_5N_3$ C 59,82, H 6,41. Ber. für Ausgangsmaterial XII C 56,98, H 6,64.

Mikroabbau von Leucyl-glycyl-phenylalanin. 0,040 g Carbäthoxy-tripeptid (0,0001 Mol) haben wir mit 0,4 ml 0,5 n NaOH 2 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt, anschließend mit 0,5 n HCl neutralisiert und i. Vak. zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde mit 3 ml HCl (1 : 1) 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, i. Vak. abgedampft, in Wasser aufgenommen und 24 Stdn. mit Äther extrahiert. Die wäßr. Lösung enthielt papierchromatographisch reines Phenylalanin. Der Abdampfrückstand der Ätherschicht wurde mit 1 ml konz. HCl 5 Stdn. im Röhrchen bei 130 bis 140° behandelt, i. Vak. abgedampft, mit Tierkohle gereinigt und papierchromatographiert: Glycin und Leucin, frei von Phenylalanin.

c) L-Tyrosyl-glycyl-glycin.

Carbonyl-(tyrosin)-(glycyl-glycin). 0,9 g N-Cbzo-L-tyrosyl-glycyl-glycin-äthylester, dargestellt nach *Bergmann* und *Fruton*[20] und gereinigt durch 2maliges Umlösen aus Äthanol-Äther (Schmp.: 162 bis 163°) wurden in 6,2 ml 1 n NaOH (3 Mol) gelöst, 3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt, hierauf mit n HCl genau neutralisiert und i. Vak. zur Trockene gebracht. Zur Entfernung von Kochsalz wurde mit absol. Äthanol ausgekocht. Es hinterblieben 0,6 g (89% d. Th.) pulvriger Rückstand, der keine Cl- und Ninhydrinreaktion mehr zeigte. Er war leicht löslich in Wasser und Alkohol, ließ sich nicht umlösen und zerfloß allmählich von 60 bis 100°.

$C_{14}H_{17}O_7N_3$. Ber. Äqu.-G. 169,6. Gef. Äqu.-G. 191.

5-(p-Oxybenzyl)-hydantoin-3-essigsäure (XVIII). 0,150 g Tyr-CO-Gly-Gly erhitzten wir mit 10 ml HCl (1 : 1) $2^1/_2$ Stdn. zum Sieden. Die Aufarbeitung erfolgte, wie schon mehrfach beschrieben, durch Ätherextraktion. Während die wäßr. Schicht papierchromatographisch fast reines Glycin enthielt, lieferte die Ätherschicht 0,080 g (67% d. Th.) Hydantoin. Prismen aus Wasser. Schmp.: 218 bis 221° (geringe Zers.). Die Literatur[21] gibt als Schmp. 217 bis 218° an.

$C_{12}H_{12}O_5N_2$. Ber. C 54,55, H 4,58. Gef. C 54,11, H 4,77.

Zur weiteren Charakterisierung wurde der Äthylester durch Behandeln mit äthanol. HCl in der Hitze dargestellt. Aus Äthanol Nadeln. Schmp.: 195 bis 196° (Literaturschmp.[21] 195°).

Behandlung von Tyr-CO-Gly-Gly mit äthanol. HCl durch 15 Min. Beim Behandeln von 0,2 g der Carbonylverbindung mit äthanol. HCl in der Wärme durch 15 Min. resultierten nach dem Behandeln des Abdampfrück-

standes mit Äthanol-Äther-Petroläther 0,12 g kristallisiertes Rohprodukt. Durch Umlösen aus Äthanol-Äther ließ sich daraus eine geringe Menge vom Schmp. 195 bis 196° isolieren, die mit dem Äthylester von XVIII im Mischschmp. keine Depression gab. Aus der Mutterlauge kristallisierte beim Zusatz von mehr Äther eine Verb. von Schmp.: 79 bis 85°. (Keine Depression mit dem Diäthylester von Tyr-CO-Gly-Gly.)

Im Rohprodukt waren papierchromatographisch beträchtliche Mengen von Glycin-äthylester nachzuweisen.

Diäthylester von Tyr-CO-Gly-Gly. Wurden 0,14 g Carbonylverbindung nur 5 Min. in der Wärme mit äthanol. HCl behandelt, so erhielten wir 0,09 g Diäthylester (56% d. Th.).

Aus Äthanol-Äther schuppige Blättchen. Schmp.: 83 bis 86°. Schwach hygroskopisch.

$C_{18}H_{25}O_7N_3$. Ber. OC_2H_5 22,78, N 10,61. Gef. OC_2H_5 23,13, N 10,17.

Aus diesem Diäthylester konnte durch 2stünd. Erhitzen mit HCl (1 : 1) das Hydantoin XVIII in einer Ausbeute von 70% d. Th. gewonnen werden.

d) L-Tyrosyl-glycyl-DL-phenylalanin.

Glycyl-DL-phenylalanin-äthylester. Durch 2maliges Verestern von 5,5 g Glycyl-DL-phenylalanin[17] in der Kälte mit je 70 ml äthanol. HCl erhielten wir 5,5 g (77% d. Th.) an Esterchlorhydrat. Aus Äthanol-Äther Blättchen. Schmp.: 167 bis 170° (Zers.).

$C_{13}H_{18}O_3N_2 \cdot HCl$. Ber. Cl 12,37. Gef. Cl 12,45.

Aus 5 g Esterchlorhydrat setzten wir den Ester mit Kaliumkarbonat unter Chloroform in üblicher Weise in Freiheit. Ausbeute: 3,8 g (88% d. Th.). Der Ester stellt ein schwach gelbes zähes Öl dar.

N-Cbzo-L-tyrosyl-glycyl-DL-phenylalanin-äthylester. 0,85 g N-Cbzo-L-tyrosin-hydrazid wurden in einer Mischung von 15 ml Wasser und 3,5 ml konz. HCl gelöst, auf — 3° gekühlt und unter Rühren mit einer Lösung von 0,2 g $NaNO_2$ (1 Mol) in 2 ml Wasser diazotiert. Dabei schied sich sofort das Azid ab. Nach Aufnehmen desselben in 20 ml eisgekühltem Essigester haben wir mit Wasser, $NaHCO_3$-Lösung und wieder mit Wasser (alle Lösungen eiskalt) durchgeschüttelt, kurz über Natriumsulfat getrocknet und mit einer Lösung von 0,65 g Glycyl-DL-phenylalaninäthylester (1 Mol) in 20 ml Essigester versetzt. Nach 24stünd. Stehen bei 0° wurde nacheinander mit n-HCl, $NaHCO_3$-Lösung und Wasser durchgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und der Essigester i. Vak. verdampft. Es hinterblieben 1,1 g (82% d. Th.) eines schwach gelblichen Glases. Dieses ließ sich in gut getrocknetem Zustand zwar pulvern, aber nicht zur Kristallisation bringen.

$C_{30}H_{33}O_7N_3$. Ber. OC_2H_5 8,23. Gef. OC_2H_5 8,25.

Carbonyl-(tyrosin)-(glycyl-DL-phenylalanin). 1,0 g obigen Cbzo-tripeptidesters haben wir mit 6,0 ml (3,1 Mol) 1 n NaOH, wie schon öfter beschrieben, in Tyr-CO-Gly-Phe übergeführt. Da das Rohprodukt in diesem Fall schwache Ninhydrinreaktion zeigte, wurde es in Essigester gelöst und mit verd. HCl und Wasser durchgeschüttelt. Ausbeute: 0,5 g (64% d. Th.)

Auch dieses Produkt ließ sich nicht zur Kristallisation bringen.

$C_{21}H_{23}O_7N_3$. Ber. Äqu.-G. 214,7. Gef. Äqu.-G. 231.

5-(p-Oxybenzyl-)-hydantoin-3-essigsäure (XVIII). Aus 0,1 g Tyr-CO-Gly-Phe konnten wir durch Behandlung mit HCl (1 : 1) — wie schon öfter

beschrieben — 0,043 g (70% d. Th.) Hydantoin erhalten. Dieses zeigte nach einmaligem Umlösen aus Wasser den Schmp.: 217 bis 220° und gab keine Depression im Mischschmp. mit dem aus Tyr-CO-Gly-Gly erhaltenen Produkt. In der nach der Ätherextraktion verbliebenen wäßr. Lösung war papierchromatographisch reines Phenylalanin enthalten.

Veresterung von Tyr-CO-Gly-Phe mit äthanol. HCl. Behandlung von 0,2 g mit äthanol. HCl durch 15 Min. in der Hitze und normale Aufarbeitung ergaben 0,2 g eines zähen Öls, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Zur Reinigung wurde es in Chloroform gelöst und mit 1 n HCl und $NaHCO_2$-Lösung durchgeschüttelt.

Gef. OC_2H_5 14,52. Ber. für Hydantoinpeptidester $C_{23}H_{25}O_6N_3$, OC_2H_5 10,25, für Diäthylester $C_{25}H_{31}O_7N_3$ 18,56.

e) DL-Alanyl-glycyl-DL-phenylalanin.

N-Carbomethoxy-DL-alanyl-glycyl-DL-phenylalanin-äthylester. Durch Kuppeln von 0,38 g Glycyl-DL-phenylalanin-äthylester mit dem Azid aus 0,25 g N-Carbomethoxy-DL-alanin-hydrazid[24] in ätherischer Lösung erhielten wir nach üblicher Aufarbeitung 0,14 g (25% d. Th.) eines zähen Öls, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Zur Reinigung wurde es in Essigester gelöst, mit HCl, Bikarbonat und Wasser durchgeschüttelt. Es zeigte keine Ninhydrinreaktion und lieferte nach Hydrolyse mit konz. HCl im Papierchromatogramm Alanin, Glycin und Phenylalanin.

Abbau des Carbomethoxy-tripeptidesters. Dieser Abbau wurde, wie beim Mikroabbau des Leucyl-glycyl-phenylalanins beschrieben, ohne Isolierung der Zwischenstufen ausgeführt. Es erwies sich aber hier notwendig, die Carbonyl-bisaminoverbindung Ala-CO-Gly-Phe durch Lösen in Essigester und Ausschütteln mit HCl zu reinigen. Die wäßr. Phase der Ätherextraktion des Hydrolysates zeigte im Papierchromatogramm Phenylalanin, das in geringem Maße mit Glycin und Alanin verunreinigt war, während das aus der Ätherschicht gewonnene Hydantoin nach Druckhydrolyse mit konz. HCl im Rohr durch 5 Stdn. bei 140° ausschließlich Glycin und Alanin ohne Spuren Phenylalanin lieferte.

Bestimmung der Aminosäure im Leucyl-glycyl-phenylalanin.

Zu diesem Zweck wurden 0,080 g Carbonyl-(leucin)-(glycyl-phenylalanin) XII mit 2 ml $SOCl_2$ 20 Min. bei 30 bis 40°, dann noch 10 Min. bei 60° behandelt. Nach dem Abdampfen des überschüssigen $SOCl_2$ i. Vak. und Trocknen des Rückstandes über KOH im Exsiccator wurde in 8 ml absol. Dioxan gelöst, mit 0,1 g $NaBH_4$ versetzt und 1 Std. am siedenden Wasserbad erhitzt. Den Abdampfrückstand zersetzten wir mit Wasser, alkalisierten mit Na_2CO_3 und extrahierten 24 Stdn. im Apparat mit Äther. Der Ätherrückstand — 0,05 g gelbrote, glasige Substanz — wurde nun mit konz. HCl 7 Stdn. bei 140 bis 150° hydrolysiert, zur Trockene gedampft, in Wasser gelöst, mit NaOH auf pH 8 gebracht und erneut extrahiert. Die wäßr. Phase wurde angesäuert (HCl), zur Trockene gedampft, der Rückstand mit absol. Äthanol ausgekocht und die äthanol. Lösung nach dem Eindampfen papierchromatographiert. Es waren nur Leucin und Glycin ohne Spuren Phenylalanin vorhanden.

---

[24] *K. Schlögl* und *G. Korger*, Mh. Chem. 82, 799 (1951).

Behandlung von Carbonyl-bisglycin (III) mit $SOCl_2$. 0,2 g III haben wir mit 2 ml $SOCl_2$ bis zur Lösung (2 Stdn.) am Wasserbad behandelt und den Abdampfrückstand mit 5 ml absol. Äthanol versetzt (24 Stdn. bei Zimmertemp.). Durch Behandeln des Rückstandes mit Äthanol-Äther konnte eine Fraktion (Schmp.: 145 bis 147°, 0,03 g) gewonnen werden, die mit dem Diäthylester von III identisch war, während eine tiefer schmelzende (Schmp.: 118 bis 120°, 0,10 g) sich als Hydantoin-3-essigsäure-äthylester erwies.

Die Mikro-C-, H- und N-Analysen sowie die Halogenbestimmung wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Institutes durchgeführt.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine Methode mitgeteilt, die es gestattet, die am Aminoende eines Peptides befindliche *Amino*säure und die ihr benachbarte in einem Arbeitsgang zu bestimmen.

Das Verfahren wurde an fünf Tripeptiden erprobt, wo es in allen Fällen eindeutige Ergebnisse — auch im Mikromaßstab — lieferte.

2. Gleichzeitig damit wurde ein Verfahren zur Bestimmung der Amino*säure* im gleichen Arbeitsgang bei einfachen Peptiden (demonstriert am Leucyl-glycyl-phenylalanin) entwickelt.

3. Mit diesem Abbau zusammenhängende Fragen bezüglich der Struktur der dabei auftretenden Hydantoine werden diskutiert und eine Möglichkeit angegeben, die Struktur eines aus zwei verschiedenen Aminosäuren aufgebauten Hydantoins zu bestimmen.

Über die Beeinflussung der Aktivität der Desoxyribonucleinase aus Rinderpankreas durch Chinone und Phenole.

(XIX. Mitteilung über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica.)

Von

O. Hoffmann-Ostenhof und **W. Frisch-Niggemeyer.**

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 21. Juni 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

Wie wir bereits in den früheren Mitteilungen dieser Reihe mehrfach gezeigt haben, sind Chinone wirksame Effektoren verschiedener Fermente. In den meisten Fällen haben die Chinone eine hemmende Wirkung auf die Aktivität der Enzyme; bisher wurde nur über einen einzigen Fall einer Aktivierung eines Fermentes, nämlich der α-Amylase, durch diese Substanzen berichtet[1].

Verschiedene Befunde über die Wirksamkeit von Chinonen gegenüber lebenden Zellen veranlaßten uns, die Wirksamkeit dieser Stoffe gegenüber der Desoxyribonuclease zu untersuchen. Wir konnten dabei feststellen, daß einkernige Chinone imstande sind, in verschiedenen Konzentrationsbereichen Aktivierungen des Fermentes zu verursachen, während zwei- und dreikernige Chinone meist die Enzymaktivität hemmten.

Methodik.

Das Fermentpräparat wurde nach der Vorschrift von *McCarty*[2] hergestellt und zeigte etwa dieselbe Aktivität, wie sie von diesem Verfasser angegeben wurde. Als Substrat gelangte Desoxyribonucleinsäure aus Kalbs-

[1] *O. Hoffmann-Ostenhof* und *E. Biach*, Mh. Chem. **79**, 248 (1948); bezüglich weiterer Wirkungen der Chinone auf Enzyme vgl. das Sammelreferat: *O. Hoffmann-Ostenhof*, Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe **6**, 154 (1950).

[2] *M. J. McCarty*, J. gen. Physiol. **29**, 123 (1946).

thymus in Form ihres Natriumsalzes zur Verwendung. Sie wurde nach *Marko* und *Butler*[3] mit einem synthetischen Mersolat („Teepol" von *Shell*) enteiweißt.

Das Substrat wurde gemeinsam mit einem Schutzkolloid und mit Magnesiumsulfat in Wasser gelöst (1,86 g $MgSO_4 \cdot 7\ H_2O$, 50 mg lösliche Stärke, 0,5 mg Enzym, 100 ml H_2O). Als Schutzkolloid wurde deshalb lösliche Stärke verwendet, weil wir eine unerwünschte Wechselwirkung zwischen den Chinonen und der von *McCarty* vorgeschlagenen Gelatine ausschließen wollten. Die Aktivitätsmessung erfolgte durch Beobachtung der Viskositätsabnahme in *Ostwald*-Viskosimetern mit einer Durchlaufzeit für Wasser von etwa 100 Sek. Als Versuchsansatz kamen ins Viskosimeter zuerst 2,5 ml einer 0,15%igen Lösung des Natriumnucleats in 0,1 m Veronalnatrium-Salzsäurepuffer von pH 7,5, dann 2,3 ml einer Lösung des zu untersuchenden Effektors und schließlich 0,2 ml der beschriebenen Fermentlösung. Der Versuchsansatz war demnach in Bezug auf den Puffer 0,05 molar; er enthielt 3,65 mg des Substrats, 0,1 mg lösliche Stärke und war an Mg^{++} 0,003 molar, d. h. er enthielt die für die Fermentwirksamkeit optimale Konzentration an Magnesiumionen. Die Messungen wurden bei 30° durchgeführt.

Bei manchen in Wasser schwer löslichen Effektoren wurde Methanol als Lösungsvermittler in einer endgültigen Konzentration von 5% im Versuchsansatz verwendet. Methanol hat in dieser Konzentration keinerlei Einfluß auf die Enzymwirksamkeit, es erhöht aber die relative Viskosität der Substratlösung um etwa 10%.

Ergebnisse.

Unsere Versuche über den Einfluß verschiedener Chinone auf die Wirksamkeit der Desoxyribonuclease aus Rinderpankreas sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Es zeigte sich, daß nur die einkernigen Chinone bei bestimmten Konzentrationen eine Aktivierung des Enzyms bewirken, während zweifach und dreifach kondensierte Systeme fast durchwegs

Tabelle 1. Perzentuelle Aktivierung oder Hemmung der Desoxyribonuclease-Aktivität durch verschiedene Chinone.

Substanz	Aktivierung (+) oder Hemmung (—) der Fermentaktivität durch verschiedene molare Konzentration der Wirkstoffe		
	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}
p-Benzochinon	+ 10	0	0
Toluchinon	+ 28	+ 10	0
5-Methoxytoluchinon	+ 25	—	—
Thymochinon	+ 56	0	—
α-Naphthochinon	— 20	0	—
β-Naphthochinon	— 82	— 19	— 3
2-Methyl-naphthochinon	0	0	—
Anthrachinon	—	—	— 10
Phenanthrenchinon	—	—	— 15

[3] *A. M. Marko* und *G. C. Butler*, J. biol. Chem. **190**, 165 (1951).

eine Hemmwirkung verursachen. Allein das 2-Methylnaphthochinon (Vitamin K_3) erwies sich unter den untersuchten Substanzen als völlig wirkungslos.

Der Einfluß zweier Chinone, nämlich derjenige von Thymochinon und β-Naphthochinon wurde, einer genaueren Untersuchung unterworfen. β-Naphthochinon scheint über den breitesten Konzentrationsbereich und Thymochinon über den engsten Bereich wirksam zu sein. Die Ergebnisse sind in Abb. 1 illustriert.

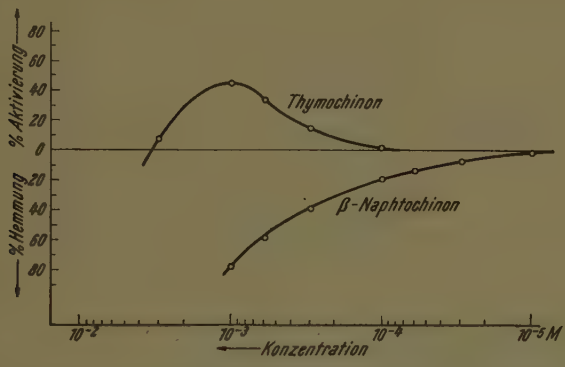


Abb. 1. Der Einfluß von Thymochinon und β-Naphthochinon auf die Wirksamkeit des Fermentes.

Manche Chinone wurden während der Versuche durch den Einfluß des schwach alkalischen Mediums zum Teil zersetzt, was sich durch das Auftreten von Verfärbungen erkennen ließ, und deshalb ist ein quantitativer Vergleich zwischen den Wirkungen der einzelnen Stoffe nur beschränkt möglich.

Tabelle 2. Perzentuelle Aktivierung der Desoxyribonuclease-Aktivität durch verschiedene Phenole.

Substanz	Aktivierung der Fermentaktivität durch verschiedene molare Konzentration der Wirkstoffe			
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}
Phenol	0	0	0	—
Brenzkatechin	53	89	20	0
Resorzin	0	0	0	—
Hydrochinon	69	57	36	10
Oxyhydrochinon	17	6	0	—
Phloroglucin	0	0	0	—
Pyrogallol	6	15	10	3

Aus Gründen, welche in der folgenden Diskussion noch näher erläutert werden sollen, untersuchten wir auch die Wirksamkeit ver-

schiedener Phenole gegenüber diesem Ferment. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 2 dargestellt.

Diskussion.

Obwohl die Desoxyribonuclease aus Rinderpankreas das am längsten bekannte Ferment dieses Typus ist und auch bereits in hervorragender Reinheit (*Kunitz*[4]) vorliegt, ist über die Natur der aktiven Zentren im Molekül des Enzyms bisher nur bekannt, daß Mg^{++} in irgend einer Form an diesen beteiligt ist. Aus diesem Grunde ist es wohl unmöglich, die Art des Zustandekommens der von uns beobachteten Effekte zu erklären. Es muß aber immerhin als bemerkenswert betrachtet werden, daß die Chinone, welche im allgemeinen verhältnismäßig wenig spezifische Hemmwirkungen gegenüber Enzymen entfalten, hier, zumindest zum Teil, aktivierend wirken. Ebensowenig wie für die Chinoneffekte kann eine Erklärung für die durch die Phenole hervorgerufenen Aktivierungen gegeben werden. Es ist allerdings auffallend, daß nur diejenigen Phenole eine aktivierende Wirkung zeigen, welche leicht zu Chinonen oxydiert werden.

In diesem Zusammenhang möchten wir auf eine interessante Parallele hinweisen. Nach Versuchen von *Levan* und *Tjio*[5] sind Phenole, aber auch p-Benzochinon und aromatische Amine vom Typus des p-Phenylendiamins imstande, in bestimmten Konzentrationen in Mitosen in der Wurzelspitze von *Allium cepa* (Speisezwiebel) Fragmentationen und Verklebungen der Chromosomen zu bewirken. Desoxyribonucleasen haben möglicherweise, da ja ihr Substrat, die Desoxyribonucleinsäure, einen wesentlichen Bestandteil des Zellkerns darstellt, eine bedeutsame Funktion beim Mitosevorgang. Es ist nun durchaus vorstellbar, daß die Wirkungen der genannten Substanzen auf die Mitose eine Folge der Beeinflussung der Desoxyribonuclease durch diese Stoffe ist. *Levan* und *Tjio* fanden nun in ihren Versuchen ebenfalls, daß nur diejenigen Phenole eine Wirkung ausüben, welche zu Chinonen oxydiert werden können. Während einfaches Phenol, Resorcin und Phloroglucin kaum irgendwelche Chromosomenaberrationen verursachen, rufen Brenzkatechin, Hydrochinon, Pyrogallol und Oxyhydrochinon sehr starke Effekte dieser Art hervor. Der ältere der Verfasser[6] hat es schon früher als wahrscheinlich erachtet, daß die tatsächlich wirksamen Agentien in diesem Falle die Chinone sind, welche aus manchen Phenolen entstehen.

Trotz der angeführten Parallelen muß allerdings betont werden, daß unsere Versuche noch in keiner Weise dazu ausreichen, die durch

[4] *M. Kunitz*, Science (New York) **108**, 19 (1948).

[5] *A. Levan* und *J. Hin Tjio*, Hereditas **34**, 250; 453 (1948).

[6] *O. Hoffmann-Ostenhof*, Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe **6**, 154 (1950); besonders S. 212.

Phenole bewirkten Chromosomenaberrationen durch eine Beeinflussung der Desoxyribonuclease durch diese Substanzen, bzw. durch die aus ihnen entstehenden Chinone zu erklären. Obwohl in den hier mitgeteilten Versuchen eindeutig nur diejenigen Phenole die Desoxyribonuclease aktivieren, welche zu Chinonen oxydierbar sind, so ist es doch schwer vorstellbar, daß tatsächlich in unseren Versuchsansätzen während der Inkubation eine Oxydation der Phenole zu Chinonen stattfindet. In den Wurzelspitzen von *Allium cepa* gibt es anderseits sicherlich Fermente, welche eine derartige Umwandlung bewirken können. Trotz dieser Unstimmigkeit, welche sich vielleicht durch die Annahme einer chinoiden Grenzstruktur erklären ließe, sind aber die Übereinstimmungen zwischen den Wirkungen der Phenole und Chinone auf die Chromosomen in *Allium cepa* mit den von uns hier berichteten Wirkungen so groß, daß ein Zusammenhang vermutet werden kann.

Zusammenfassung.

Der Einfluß von verschiedenen Chinonen und Phenolen auf die Desoxyribonuclease aus Rinderpankreas wurde untersucht. Während einkernige Chinone imstande sind, das Ferment in seiner Wirksamkeit zu aktivieren, erweisen sich zwei- und dreikernige Chinone als Hemmstoffe. Unter den Phenolen haben diejenigen eine aktivierende Wirkung, welche sich leicht zu Chinonen oxydieren lassen.

Über die Hydrolyse von Adenosintriphosphat durch Enzyme in den festen Bestandteilen der Hefezelle.

(VII. Mitteilung über Phosphatasen der Hefe.[1])

Von

O. Hoffmann-Ostenhof und W. Weigert.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 3. Juli 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

Während bekanntermeise weder Preßsäfte noch Autolysenextrakte aus Hefe Enzyme enthalten, welche die Hydrolyse von Adenosintriphosphat (ATP) katalysieren können, zeigte vor einigen Jahren *Meyerhof*[2], daß die Hefe ein fest an den Zellresten verankertes Ferment besitzt, welches im Bereich um pH 9,0 zur hydrolytischen Spaltung von ATP befähigt ist. Es gelang durch Ultraschallbehandlung, das Enzym in Lösung zu bringen *(Meyerhof*[3]*)*; in einem jüngst erschienenen Bericht von *Meyerhof* und *Ohlmeyer*[4] werden die Eigenschaften des Fermentes eingehend beschrieben. Es handelt sich um eine „wahre" ATPase, d. h. das Enzym spaltet nur einen Phosphatrest des ATP ab.

Es erschien uns nun von Interesse, zu prüfen, ob das von *Meyerhof* beschriebene Ferment mit alkalischem Wirkungsoptimum das einzige in den festen Zellbestandteilen verankerte Enzym der Hefe ist, welches zur ATP-Spaltung befähigt ist. Wir untersuchten deshalb eine Präparation von Hefezellresten, welche durch Einfrieren der Hefe mit flüssiger Luft und darauffolgendes Abzentrifugieren der aufgetauten Hefe hergestellt war, auf ihre Fähigkeit, ATP bei verschiedenen pH-Werten zu hydrolysieren. Wir konnten dabei feststellen, daß es außer der von *Meyerhof* beschriebenen ATPase mit Wirkungsoptimum bei pH 9,0

---

[1] VI. Mittlg.: *O. Hoffmann-Ostenhof, H. Moser* und *R. Ehrenreich*, Mh. Chem. **82**, 295 (1951).

[2] *O. Meyerhof*, J. biol. Chem. **157**, 105 (1945).

[3] *O. Meyerhof*, ibid. **180**, 575 (1949).

[4] *O. Meyerhof* und *P. Ohlmeyer*, ibid. **195**, 11 (1952).

noch zumindest ein zweites ähnlich wirkendes Ferment in den Zellresten gibt, dessen optimale Wirksamkeit bei pH 4,1 zu liegen scheint.

Methodik.

Die Hefezellreste wurden nach einer Vorschrift von *Lynen*[5] hergestellt; die Präparation war imstande, bei Anwesenheit von Glucose eine normale Gärung zu bewirken. 5 g der gewaschenen Zellreste wurden in 20 ml Wasser, in dem 0,3 g Glutathion gelöst waren, aufgeschlämmt; die Suspension enthielt etwa 60 mg Trockensubstanz pro ml. Der Versuchsansatz enthielt im Gesamtvolumen von 10 ml 0,2 ml dieser Suspension.

Als Substrat fand ein im hiesigen Laboratorium nach der Vorschrift von *Le Page*[6] hergestelltes Natriumsalz des ATP Anwendung.

Für den Bereich von pH 8,0 wurde ein Ammoniumchlorid-Ammoniakpuffergemisch, für die mittleren Bereiche sowohl Maleinsäurepuffer nach *Smits*[7] als auch Veronal-Acetat-KCl-Puffergemisch verwendet; für das saure Gebiet (pH 3,5 bis 5,9) kam schließlich ein Essigsäure-Acetatpuffer zur Anwendung.

Die Aktivitätsbestimmungen wurden bei 30° durchgeführt. Die Substratkonzentration war 1/100 molar. Nach 30 Min. wurde die Enzymwirkung durch Zugabe von 10%iger Trichloressigsäure abgestoppt und darauf die Zunahme des Orthophosphatgehaltes im Versuchsansatz nach *Zeller*[8] bestimmt.

Ergebnisse und Diskussion.

Die Ergebnisse unserer Versuchsserien sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Die verschiedenen Puffergemische haben, wie man aus der Tabelle ersieht, einen nicht unbedeutenden Einfluß auf die Aktivität der Enzyme. So wird bei pH 5,9 in Essigsäure-Acetatpuffer im gleichen Zeitabschnitt mehr als die doppelte Menge des Substrates gespalten als in Maleinsäurepuffer. Eine noch stärkere Hemmwirkung hat das Veronalpuffergemisch; dies ist sowohl an der Grenze des alkalischen als an der Grenze des sauren Bereichs bei dem Vergleich mit den entsprechenden Aktivitätswerten in Ammoniumchlorid-Ammoniakpuffer bzw. in Essigsäure-Acetatpuffer bemerkbar.

Somit sind wohl die mit den verschiedenen Puffergemischen erhaltenen Aktivitätswerte nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar; trotzdem kann man aus der Tabelle klar die Existenz zweier Aktivitätsmaxima erkennen, von welchen das eine etwa bei pH 9,0, das andere bei pH 4,1 liegt.

Es ist sicher, daß das pH-Maximum bei 9,0 dem von *Meyerhof*[2, 3, 4] entdeckten Ferment zuzuschreiben ist; für das andere Maximum bei

---

[5] *F. Lynen*, Liebigs Ann. Chem. **539**, 1 (1939).

[6] *G. A. Le Page*, in Biochemical Preparations, herausgegeben von *H. E. Carter*, New York 1949, S. 5.

[7] *G. Smits*, Biochim. biophys. Acta **1**, 280 (1947).

[8] *E. A. Zeller*, Helv. chim. Acta **32**, 2512 (1949).

Tabelle 1. pH-Abhängigkeit der ATP-Hydrolyse durch Hefezellreste.

Puffergemisch	pH	Aktivität in willkürlich gewählten Relativeinheiten
Essigsäure-Acetatpuffer	3,5	205
	4,1	215
	4,7	210
	5,3	177
	5,9	140
Maleinsäurepuffer	5,9	59
	6,1	46
	6,5	46
	6,8	48
	7,8	57
Veronal-Acetat-KCl-Puffer	5,3	54
	6,1	50
	6,75	43
	7,25	48
	7,65	64
	8,2	72
Ammoniumchlorid-Ammoniakpuffer	8,0	96
	8,3	135
	8,6	153
	8,9	156
	9,2	152
	9,5	131

pH 4,1 muß aber jedenfalls ein anderes Enzym verantwortlich sein. Wir halten es für wahrscheinlich, daß dieses Ferment mit der ursprünglich von *Albers* und *Albers*[9] entdeckten sog. Oberhefephosphatase identisch ist. Dieses Enzym wurde in unserem Laboratorium kürzlich konzentriert und auf seine Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Substraten untersucht[10]; es ist nach unseren Untersuchungen relativ sehr unspezifisch und spaltet außer Phosphorsäuremonoester auch Pyrophosphate, Metaphosphate und ATP[11]. Es ist allerdings noch nicht festgestellt, ob es sich hier um ein einheitliches Enzymindividuum oder um ein aus verschiedenen Enzymen bestehendes System handelt. Die Annahme, daß dieses Enzym oder Enzymsystem mit dem Faktor in den Zellresten identisch ist, wird auch dadurch gestützt, daß wir bei unseren Isolierungsversuchen

[9] *H. Albers* und *E. Albers*, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. **235**, 4 (1935).

[10] *O. Hoffmann-Ostenhof*, *H. Moser* und *F. Neumann*, Mh. Chem. **81**, 70 (1950).

[11] *O. Hoffmann-Ostenhof*, Abstr. XIIth. Intern. Congr. pure appl. Chem New York 1951, S. 119.

fanden, daß die Oberhefephosphatase nur sehr schwer in Lösung zu bringen ist und somit dem Typus eines *desmo*-Fermentes entspricht.

Nach *Meyerhof*[2] ist in Hefepreßsäften und Macerationssäften das Fehlen von Fermenten, welche ATP hydrolysieren können, für das Auftreten des sog. *Harden-Young*-Effektes verantwortlich, während in der lebenden Zelle und bei ganz bestimmten Zellpräparationen dieser Effekt nicht zu beobachten ist und die Gärung der *Gay-Lussac*schen Gleichung folgt. Falls diese Auffassung richtig ist, was allerdings noch unter Diskussion steht[12], wäre es vorstellbar, daß neben dem von *Meyerhof* gefundenen Enzym auch das Ferment mit pH-Optimum 4,1 an der Verhinderung des *Harden-Young*-Effektes in der lebenden Zelle beteiligt ist.

---

[12] *O. Hoffmann-Ostenhof* und *W. Weigert*, Naturwiss. **39**, 303 (1952).

Brommethylierung des Acetophenons.

Von

L. Schmid und H. Schultes.

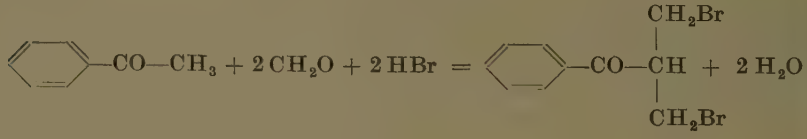
Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 10. Juli 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

Nach dem Gelingen der Synthese des Para-chlormethyl-acetophenons[1] wurde eine Darstellung des isomeren Meta-chlormethyl-acetophenons angestrebt.

Versuche zur Chlormethylierung des Acetophenons sind bereits von *G. Vavon, J. Bolle* und *J. Calin*[2] sowie von *R. C. Fuson* und *C. H. McKeever*[3] erwähnt, ohne daß diese Autoren definierte Reaktionsprodukte hätten fassen können.

Im Hinblick darauf, daß nach *G. Darzens*[4] die Brommethylierung im allgemeinen bessere Resultate liefert als die Chlormethylierung, ließen wir Bromwasserstoff und Formaldehyd auf Acetophenon wirken, und zwar bei Gegenwart von Zinkchlorid und Eisessig als Katalysatoren. Das von uns isolierte Reaktionsprodukt war nun nicht durch eine Substitution im Kern entstanden; es erfolgte vielmehr eine solche in der Seitenkette. Die Umsetzung war unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht bei einem Monosubstitutionsprodukt stehen geblieben, sondern hatte zur Bildung des ω,ω-Di-brommethyl-acetophenons (I) geführt.



---

[1] *L. Schmid, W. Swoboda* und *M. Wichtl*, Mh. Chem. **83**, 185 (1952).

[2] *G. Vavon, J. Bolle* und *J. Calin*, Bull. Soc. chim. France (5), **6**, 1025 (1939).

[3] *R. C. Fuson* und *C. H. McKeever*, J. Amer. chem. Soc. **62**, 784 (1940).

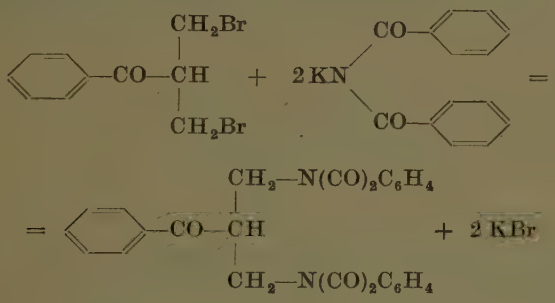
[4] *G. Darzens*, C. R. Acad. Sci. Paris **208**, 818 (1939).

Die prinzipielle Frage, ob überhaupt eine Kernsubstitution eintritt oder nicht, muß deshalb offen gelassen werden, weil an definierbaren Verbindungen ausschließlich (I) erhalten werden konnte. Aus dem übrigen harzigen Reaktionsgemisch war es unmöglich, definierte einheitliche Verbindungen herauszuarbeiten.

Für das Reaktionsprodukt (I), welches als gelbes Öl anfiel, ließ sich die Konstitution aus folgenden Tatsachen herleiten:

a) Oxydation von (I) mit Kaliumpermanganat gibt ausschließlich Benzoesäure.

b) Darstellung des Diphthalimido-isobutyrophenons (II) aus (I) und Phthalimidkalium:



c) Darstellung des Oxims von (II).

d) Katalytische Entbromung von (I) zum Isobutyrophenon (III) und

e) Bereitung des 2,4-Dinitrophenylhydrazons von (III) und Vergleich mit einem nach[5] dargestellten Präparat durch die Mischprobe.

Experimenteller Teil.

Di-brommethyl-acetophenon (I).

In einem Sulfierkolben mit Rührwerk, Thermometer, Gasein- und -ableitungsrohr wurden 37 g Acetophenon, 14 g Paraformaldehyd sowie 20 ml Eisessig gut vermischt und mit 10 g frisch geschmolzenem und gepulvertem Zinkchlorid unter Rühren versetzt. Der Bromwasserstoff wurde in den ersten 30 Min. unter Eiskühlung eingeleitet; in der folgenden Stunde steigert man die Temp. langsam bis auf zirka 55°. Gesamtverbrauch an HBr 66 g. Nach Stehen über Nacht wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, in Äther aufgenommen und getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers destilliert (I) als schwach gelbes Öl bei 110 bis 112°/3 mm in einer Ausbeute von 19 g. Es empfiehlt sich, in kleinen Mengen zu destillieren.

Aus dem harzigen Destillationsrückstand ließen sich weder durch weitere Destillation noch durch Kristallisationsversuche definierbare Substanzen isolieren. Bemerkenswert erscheint die große Beständigkeit des Rückstandes gegen heiße Schwefel- und Salpetersäure sowie die auffallend geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, im Gegensatz zu einer guten Löslichkeit vor dem Abdestillieren von (I).

[5] *D. P. Evans*, J. chem. Soc. London **1936**, 785.

(I) wurde zur möglichst vollständigen Entfernung von eventuell gelöstem HBr in Äther gelöst und mit verd. Natriumbicarbonatlösung gewaschen. (I) ist äußerst licht- und feuchtigkeitsempfindlich.

Oxydation von (I) mit Kaliumpermanganat.

1 g (I), fein verteilt in 1%iger Natronlauge, verbraucht in 1 Std. bei Wasserbadtemp. 80 ml 5%iger Kaliumpermanganatlösung. Ausbeute 79%. Das Oxydationsprodukt schmilzt bei 124°; Mischschmp. mit Benzoesäure 124°.

Diphthalimido-isobutyrophenon (II).

1 g (I), 1,2 g Phthalimidkalium und 10 ml Alkohol 3 Std. am Wasserbad erhitzen. Das Reaktionsgemisch wird zur Lösung des gebildeten Kaliumbromids mit zirka 10 g Eis verdünnt. Unlösliche Kristalle (II) absaugen, mit verd. Alkohol waschen und trocknen. Aus Alkohol weiße Nadeln, Schmp. 156°.

$C_{26}H_{18}O_5N_2$. Ber. C 71,23, H 4,14, N 6,39. Gef. C 71,17, H 4,21, N 6,62.

Kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung in Benzol:

Ber. 438,4, Gef. 442.

Oxim von (II).

0,08 g (II), 0,1 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 0,14 g Kaliumacetat in 15 ml abs. Alkohol 5 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzen. Nach Wasserzusatz weißer, flockiger Niederschlag; aus einem Gemisch von 17 ml Alkohol und 25 ml Wasser Kristalle vom Schmp. 235°.

Isobutyrophenon.

1,011 g (I), 3 g Katalysator, hergestellt nach *M. Busch* und *H. Stove*[6], verbrauchen bei Gegenwart von 50 ml Alkohol in 30 Min. 82 ml Wasserstoff. Ber. 74 ml.

Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Wegdampfen des Alkohols destilliert das Keton aus dem Kugelrohr bei 115 bis 120° Badtemp. und 5 mm.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon aus Alkohol und auch aus Eisessig orangegelbe Nadeln. Schmp. 163°.

Mischprobe mit dem 2,4-Dinitro-phenylhydrazon eines nach[5] dargestellten Isobutyrophenons 163°.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

[6] *M. Busch* und *H. Stove*, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1063 (1916).

Das Verhalten von Natriumpolysulfiden an der Quecksilber-Tropfkathode.

Natriumdisulfid. II. Mitteilung.

Von

N. Konopik und E. Werner.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 4 Abbildungen.

(Eingelangt am 16. Juni 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 19. Juni 1952.)

In der I. Mitteilung[1] konnten folgende Merkmale der polarographischen Disulfidstufe in alkalischer Lösung aufgezeigt werden: Die Stufenhöhe ist der Disulfidkonzentration im untersuchten Bereich (10^{-4} bis 10^{-2} m) proportional. Das Halbwellenpotential verschiebt sich mit steigender Disulfidkonzentration zu negativeren, mit steigender Kationenkonzentration der Lösung zu positiveren Potentialwerten; von der Anionenkonzentration des Grundelektrolyten ist es unabhängig. Das der Stufe vorangehende scharfe Maximum läßt sich durch Zusatz von Methylrot, Thymolblau, Sulfidionen oder Campher weitgehend unterdrücken. Während Campherzusatz auf die Stufenhöhe ohne Einfluß ist, verschiebt er das Halbwellenpotential zu negativeren Potentialwerten.

In der vorliegenden Arbeit werden diese Angaben durch Untersuchung folgender Punkte ergänzt: 1. Abhängigkeit des Halbstufenpotentials vom pH. 2. Sulfidioneneinfluß. 3. Verwendung von Grundelektrolyten, in denen elementarer Schwefel löslich ist. 4. Anodischer Teil der Disulfidstufe. 5. Elektrokapillarkurven.

Diese Untersuchungen sollen den Mechanismus der Disulfidreduktion an der Hg-Tropfkathode aufklären.

1. Abhängigkeit des Halbstufenpotentials von der Wasserstoffionenkonzentration der Lösung.

Das Halbstufenpotential ist, wie eingangs erwähnt, nicht nur eine Funktion des Disulfidgehaltes, sondern auch eine Funktion der Kationen-

[1] *E. Werner* und *N. Konopik*, Mh. Chem. **83**, 599 (1952).

konzentration der Lösung. Es mußte deshalb, um seine pH-Abhängigkeit zu ermitteln, bei annähernd konstanter Kationenkonzentration (c_{Na+}) gearbeitet und für jedes untersuchte pH die Änderung des Halbstufenpotentials $E_{1/2}$ mit der Disulfidkonzentration festgestellt werden.

Zum Unterdrücken des Maximums wurden die zur Aufnahme bestimmten Lösungen mit Campher gesättigt; mit Campher deshalb, weil er gegenüber den anderen angeführten Maximumdämpfern den Vorteil besitzt, einwandfrei auswertbare Stufen zu geben. Da Campher aber die Halbstufenpotentiale verfälscht, waren „wahre" $E_{1/2}$-Werte in seiner Gegenwart beim Studium der pH-Abhängigkeit nicht zu erwarten. Aufnahmen campherhaltiger Disulfidlösungen hatten aber deutlich die *antibate* Verschiebung des Halbstufenpotentials einerseits mit steigender Disulfid-, anderseits mit steigender Kationenkonzentration gezeigt[2], so daß eine Klärung der Frage, ob überhaupt eine pH-Abhängigkeit existiert, wenigstens grundsätzlich möglich schien[3].

Die verschiedenen pH-Werte des Grundelektrolyten bei konstanter Kationenkonzentration wurden durch Zusammenmischen von NaOH und NaCl in berechneter Menge eingestellt. Um die Genauigkeit zu erhöhen, wurde über die gesamte Walzenbrücke des Polarographen[4] eine Spannung von 2,00 ±

Tabelle 1.

Pol.	$c_{Na_2S_2}$ (mmol)	i_d (cm)	$E_{1/2}$ (V)	Max.-Pot. (V)	Grundelektrolyt
88/2	0,29	48	— 1,40	— 0,75	pH = 11,92;
88/3	1,20	341	— 1,41	— 0,85	c_{Na+} = 1,67 n;
89/1	3,08	1040	— 1,48	— 0,89	8,3% CH_3OH
88/4	5,81	2070	— 1,57	— 0,93	
92/1	0,45	93	— 1,38	— 0,81	pH = 12,92;
93/1	1,14	330	— 1,41	— 0,84	c_{Na+} = 1,74 n;
92/3	2,51	760	— 1,45	— 0,87	8,3% CH_3OH
92/2	4,08	1400	— 1,48	— 0,89	
94/1	0,50	115	— 1,40	— 0,81	pH = 13,96;
95/1	1,13	315	— 1,37	— 0,84	c_{Na+} = 1,82 n;
94/4	1,68	500	— 1,41	— 0,86	9,1% CH_3OH
94/3	4,23	1360	— 1,48	— 0,88	
90/1	0,46	103	— 1,39	— 0,80	pH = 14,26;
91/1	0,858	215	— 1,39	— 0,81	c_{Na+} = 1,82 n;
90/3	2,53	764	— 1,41	— 0,85	9,1% CH_3OH
90/2	4,13	1310	— 1,46	— 0,87	

[2] Loc. cit. S. 610.

[3] Für die Reduktion des organischen Disulfids Cystin zu Cystein an der Hg-Tropfkathode haben *I. M. Kolthoff* und Mitarb. (Polarography, Int Publ. Inc., N. Y. 1946, S. 394) die Beteiligung von H^+-Ionen nachgewiesen

[4] Bezüglich Apparatur und Aufnahmetechnik siehe loc. cit. S. 600.

± 0,05 V (sonst 4 V) gelegt, so daß die Differenz zweier Teilstriche am Polarogramm (~ 10 mm) 100 ± 3 mV entsprach. Da der Fehler, der beim Ausmessen der $E_{1/2}$-Werte entsteht, etwa 0,5 mm (= 5 mV) beträgt, ist mit einer aus der Aufnahmetechnik herrührenden Ungenauigkeit der Halbstufenpotentiale von ± 10 mV zu rechnen.

Die erhaltenen Ergebnisse sind aus Tabelle 1 zu ersehen.

Vergleicht man die graphisch auf bestimmte Disulfidkonzentrationen interpolierten Halbstufenpotentiale der verschiedenen Meßreihen, deren pH von 11,92 bis 14,26 — also über 2,3 Zehnerpotenzen — variiert wurde, so geht deutlich hervor, *daß die $E_{1/2}$-Werte vom pH-Wert des Grundelektrolyten unabhängig sind* (vgl. Tabelle 2). Die für Disulfidkonzentrationen von 3 mmol aufwärts interpolierten Werte zeigen wohl eine über die von uns festgelegte Fehlergrenze hinausgehende Differenz, doch bleibt diese immer noch weit kleiner als jede auf Grund von möglichen Reaktionsgleichungen nach *Nernst* zu erwartende Potentialdifferenz.

Tabelle 2.

$c_{Na_2S_2}$ (mmol)	pH 11,92	pH 12,92	pH 13,96	pH 14,26
0,5	— 1,38	— 1,38	— 1,38	— 1,39
1,0	— 1,40	— 1,40	— 1,39	— 1,40
2,0	— 1,44	— 1,43	— 1,42	— 1,42
3,0	— 1,47	— 1,47	— 1,45	— 1,44

Zur Kontrolle wurden zwei Aufnahmen in 0,01% Thymolblau enthaltendem Medium bei pH = 11,92 ausgeführt und folgende Halbstufenpotentiale gefunden:

Tabelle 3.

Pol.	$c_{Na_2S_2}$ (mmol)	$E_{1/2}$ (V)	Grundelektrolyt
96/4	1,71	— 1,29	pH = 11,92; c_{Na^+} = 1,67 n;
101/1	0,731	— 1,28	0,01% Thymolblau; 2% CH_3OH

Vergleicht man die beiden Werte mit den für ein pH von 14,26 erhaltenen $E_{1/2}$-Werten in sonst gleichem Medium[5], so erkennt man, daß das pH der Grundlösung auch in Gegenwart von Thymolblau keinen Einfluß auf das Halbstufenpotential der Disulfidwelle ausübt.

Aus den angeführten Ergebnissen (Tabelle 1 und 2) läßt sich auch sehr deutlich die Abhängigkeit des Halbstufenpotentials von der Disulfidkonzentration ersehen, die im untersuchten Konzentrationsbereich annähernd linear verläuft. Je mmol Na_2S_2 verschiebt sich das Halbstufenpotential im Mittel um 30 mV zu negativeren Potentialwerten. Ver-

[5] Loc. cit. S. 605.

wertet man die Vorversuche in 2 n NaOH, sowie die unter Zusatz von 0,05% Campher bzw. 0,01% Thymolblau ausgeführten Versuchsreihen, so erhält man eine Verschiebung von 40 mV je mmol Na_2S_2; in 0,2 m $Ba(OH)_2$ beträgt diese 47 mV je mmol Na_2S_2[6].

2. Der Sulfidioneneinfluß.

Schon in der I. Mitteilung[7] ist die Erniedrigung von Maximum und Stufe bei Zugabe von Sulfidionen erwähnt worden. Abb. 1 zeigt eine Aufnahme von Na_2S_2 in 2 n NaOH ohne und mit Zusatz von Na_2S. Strichliert ist der Kurvenverlauf eingetragen, wie er entsprechend der vorgenommenen Verdünnung zu erwarten gewesen wäre.

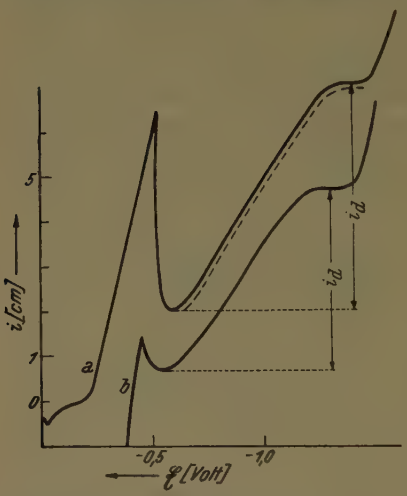


Abb. 1. Einfluß des Sulfidionenzusatzes auf die Disulfidstufe. a) 2,57 mmol Na_2S_2 in 2 n NaOH. b) Lösung a) + 0,2 ml Na_2S.

Ausführung der Versuche: Na_2S_2, gelöst in 2 n NaOH, wurde ohne und mit Zusatz von Campher polarographiert, dann ein gewogener Kristall $Na_2S \cdot 9\,H_2O$ (p. a.) zugegeben, unter Durchleiten von N_2 gelöst (was etwa 15 Min. in Anspruch nahm) und neuerlich aufgenommen. Mit Hilfe der kürzlich von *A. Grund* und *A. Preisinger*[8] bestimmten Dichte von $Na_2S \cdot 9\,H_2O$, d = 1,42, wurde das Volumen des aufgelösten Kristalls und damit die dadurch hervorgerufene Verdünnung — allerdings ohne Berücksichtigung einer Kontraktion— berechnet.

Um einen eventuellen Einfluß des N_2-Durchleitens auf die Stufenhöhe des Na_2S_2 zu überprüfen, wurde durch eine Disulfidlösung längere Zeit N_2 geleitet und nach bestimmten Intervallen die Kurve wieder aufgenommen. Hierbei zeigte sich, daß die Stufenhöhe bis zu einer Durchleitdauer von zirka 80 Min. völlig erhalten blieb.

Ihre Abnahme kann daher auch nicht mit der normalen Zersetzung der Disulfidlösung erklärt werden, da die gesamte Versuchsdauer — vom Herstellen der Lösungen bis zur letzten polarographischen Aufnahme — nur etwa 45 Min. beträgt. Bei Abwesenheit eines Maximumunterdrückers wurde, wie bereits erwähnt[9], der Diffusionsstrom vom Ende des Maxi-

[6] Loc. cit. S. 602, 604, 605 und 611.

[7] Loc. cit. S. 603.

[8] Anzeiger der Math.-naturw. Kl. Österr. Akad. Wiss. **1951**, 42. Im Gmelin-Handbuch wird der von *Filhol* (Ann. Chim. Phys. (3) **21**, 417 (1847) stammende Wert ohne genaue Formel angeführt.

[9] Loc. cit. S. 602.

mums an gemessen. Die ohne Zusatz von Campher erhaltenen Unterschiede in der Diffusionsstromhöhe stellen somit nur einen Minimalwert dar, weil nach Zugabe von Na_2S gleichzeitig mit der Verkleinerung der Welle auch das Maximum erniedrigt und der Kurvenbeginn freigelegt wird. Bei Gegenwart von Campher hingegen kommt der Effekt voll zur Geltung, so daß die Stufenhöhe bis auf den halben ursprünglichen Wert herabgesetzt werden kann.

Die sehr starke Abnahme des Diffusionsstromes beruht aber auch nicht auf einer durch Campher oder Hg beschleunigten Zersetzung, wie aus dem Verhalten einer 0,7 mmol Disulfidlösung hervorgeht, die noch die von der ersten Aufnahme herrührenden Hg-Tropfen enthielt und nach 2stünd. Stehen erst eine Verkleinerung der Stufenhöhe um ein Drittel zeigte.

Zugabe von Na_2S bewirkt auch in anderen Grundlösungen, z. B. in 0,2 m $Ba(OH)_2$, eine Stufenerniedrigung.

Tabelle 4 enthält aus einer Reihe von Messungen vier ausgewählte, quantitative Beispiele; die beiden letzten in Gegenwart von Campher.

Tabelle 4.

Pol.	$c_{Na_2S_2}$ (mmol)	Na_2S-Zusatz (ml)	c_{Na_2S} (mol)	i_d (cm)	$E_{1/2}$ (V)	Vol. d. Lsg. (ml)	Schätzb. Vol.-Vermehr. (ml)	Grundelektrolyt
70/1	1,95	—	—	455	— 1,46	10	—	2 n NaOH
70/4	(1,71)	0,5	0,31	400	— 1,39	10,5	1,4	2 n NaOH
74/5	2,8	—	—	490	— 1,21	10	—	0,2 m $Ba(OH)_2$; 0,02% Campher; 10% CH_3OH
74/6	(2,62)	0,3	0,15	460	— 1,21	10,3	0,7	
71/2	4,1	—	—	1710	— 1,41	11	—	2 n NaOH; 0,05% Campher; 10% CH_3OH
71/4	(2,95)	0,5	0,28	1230	— 1,45	11,5	4,2	
72/5	1,41	—	—	370	— 1,38	11	—	2 n NaOH; 0,05% Campher; 10% CH_3OH
72/6	(0,74)	0,6	0,32	195	— 1,39	11,6	9,8	

Die in Klammer angeführten Disulfidkonzentrationen (Kolonne 2) sind aus den herabgesetzten Diffusionsstromhöhen berechnet und gleich jener Na_2S_2-Konzentration, die ohne Sulfidzusatz dieselbe Stufenhöhe gibt. — Die scheinbare Volumsvermehrung (Kolonne 8) bedeutet das Volumen, das man zur ursprünglichen Lösung hinzufügen müßte, um diese so weit zu verdünnen, daß ihre Stufenhöhe gleich der beobachteten wird.

3. Verwendung von Grundelektrolyten, in denen elementarer Schwefel löslich ist.

Es liegt nahe, die stufenerniedrigende Wirkung der Sulfidionen durch eine Gleichgewichtsverschiebung zu deuten, welche die Konzentration an reduzierbarer Substanz verkleinert. Da in Disulfidlösungen — wenn auch neben anderen Polysulfidionen so doch sicher — teilweise S_2 -Ionen angenommen werden müssen, ist folgendes Gleichgewicht denkbar:

$$S_2^{=} \rightleftarrows S^{=} + S. \qquad (1$$

Für dessen Vorhandensein spricht auch unser Befund, daß mit Pyridin aus festem Na_2S_2 sehr leicht ein Schwefelatom extrahierbar ist.

Mit wachsendem Sulfidgehalt der Lösung müßte sich das oben angeführte Gleichgewicht nach links verschieben, also die Konzentration an atomarem Schwefel abnehmen. In diesem Sinne hätte man die polarographische Disulfidstufe der Reduktion von atomarem Schwefel zuzuschreiben. Für die Prüfung dieser Arbeitshypothese ist es zunächst nötig, eine Grundlösung zu finden, in der sich sowohl Schwefel als auch Disulfid lösen und bei der polarographischen Bestimmung übereinstimmende Wellen ergeben.

Die polarographische Bestimmung von elementarem Schwefel ist bekannt[10]; man löst hierzu Schwefel in einem organischen Lösungsmittel vor allem in Pyridin oder Aceton, mischt die erhaltene Lösung mit einem geeigneten Grundelektrolyten und polarographiert. Nach *G. Proske*[10] gibt Schwefel in einem Pyridin-Acetatpuffer-Gemisch eine gut ausgebildete kathodische Welle. Da sich Na_2S_2 in Acetatpuffer zersetzt, mußte eine andere mit Pyridin mischbare Elektrolytlösung gefunden werden. NaOH-, KOH- und NaCl-Lösungen sind nicht mit Pyridin mischbar, dagegen NH_3 und ammoniakalische Lösungen. In reinem NH_3 ist aber Na_2S_2 nicht beständig[11]. Als Grundelektrolyt, in dem das Disulfid gut auswertbare Stufen gibt, erwies sich schließlich eine Lösung folgender Zusammensetzung als geeignet: 1,2 n NH_3; 0,5 n NaOH; 0,3 n NaCl. 6 Volumsteile dieser Elektrolytlösung wurden mit 4 Teilen Pyridin zu einer klaren Lösung vermischt.

Nun wurde geprüft, welche Stufen in dieser Mischung das Disulfid bzw. elementarer Schwefel geben. Na_2S_2 löst sich darin mit gelber Farbe, die polarographische Aufnahme der klaren Lösung zeigte aber keine Stufe, sondern nur das gewohnte Maximum bei — 0,9 V. Man löst das Disulfid am besten in der Elektrolytlösung und vermischt dann erst mit Pyridin. Beim Lösen von Schwefel verfährt man umgekehrt. Man erhält

---

[10] a) *G. Proske*, Angew. Chem. **53**, 550 (1940); **59**, 121 (1947). b) *F. C. J. Poulton* und *L. Tarrant*, J. appl. Chem. **1**, 29 (1951); ref. in Kolloid Z. **124**, 64 (1951).

[11] Loc. cit. S. 609.

solange noch Pyridin im Überschuß vorhanden ist, eine klare tiefrote Lösung, die nach Zufügen der Elektrolytlösung gelb wird. Die so erhaltene Lösung gleicht sowohl in ihrem äußeren als auch in ihrem polarographischen Verhalten der Lösung des Disulfids in diesem Medium: Das Polarogramm enthält ebenfalls keine Stufe, jedoch ein scharfes Maximum bei — 0,9 V. Möglicherweise bildet sich mit Pyridin ein stabiler Komplex, dessen Reduktionspotential negativer als — 1,7 V liegt.

Durch Erweitern des erfaßbaren Potentialbereiches zu negativeren Potentialwerten, also durch Verwendung von Tetraalkylverbindungen als Grundelektrolyt, wurde versucht, eine Stufe zu erhalten. $N(CH_3)_4OH$ konnte mit Pyridin nur nach Zusatz von CH_3OH als Lösungsvermittler vermischt werden. Dagegen ergab 0,5 m $N(C_2H_5)_4OH$, mit Pyridin im Verhältnis 1 : 1 gemischt, ohne Zugabe einer dritten Komponente eine klare Lösung. Mit den uns zugänglichen Präparaten wurde ein Endstromanstieg der Grundlösung bei — 2,3 V erreicht. Um eine Verunreinigung der Lösung mit den Alkaliionen des Stromschlüssels zu vermeiden, wurde Bodenquecksilber als Bezugsanode verwendet. In dieser Mischung gab der gelöste Schwefel bei etwa — 1,0 V ebenfalls ein Maximum ohne nachfolgende Stufe. Eine Reduktion des Schwefels an der Hg-Tropfkathode ist somit in diesem Medium bis zu einem Potential von — 2,3 V mit Sicherheit auszuschließen.

In acetonhaltigen Grundlösungen waren weder Schwefel noch Na_2S_2 polarographisch wirksam; auch das sonst immer auftretende Maximum konnten wir hier nicht beobachten.

Über die Vermutung, daß die polarographische Stufe des Disulfids auf eine Reduktion des atomaren Schwefels zurückgeht, kann also mit den in diesem Abschnitt beschriebenen Ergebnissen nicht entschieden werden. Schwefel und Na_2S_2 verhalten sich zweifellos ähnlich, doch sind beide Stoffe in den verwendeten Grundlösungen an der Hg-Tropfkathode nicht reduzierbar.

4. Anodischer Teil der Disulfidwelle.

Natrium-Monosulfidlösungen zeigen im Polarogramm eine anodische Stufe, wie *I. M. Kolthoff* und *C. S. Miller*[12], allerdings ohne nähere Daten, angeben. Nach eigenen Versuchen erhält man eine Doppelwelle, die für Konzentrationen unter 1 mmol in eine *einfache* Welle übergeht. Das Halbstufenpotential liegt in 2 n NaOH bei etwa — 0,79 V. Die verwendeten Lösungen wurden aus reinstem $Na_2S \cdot 9\,H_2O$ (p. a.) hergestellt. Die Konzentrationsabhängigkeit der anodischen Stufenhöhe geht aus Tabelle 5 hervor.

[12] J. Amer. chem. Soc. **63**, 1405 (1941).

Tabelle 5.

Pol.	c_{Na_2S} (mmol)	i_d (cm)	$E_{1/2}$ (V)	Bemerkung
72/1	3,20	405	— 0,80	
100/3	2,20	290	— 0,79	
39/7	1,99	290	— 0,82	Wellenhöhe auf Kapillare 2
100/4	0,70	102	— 0,79	umgerechnet

Im anodischen Teil der Polarogramme von *Natrium-Disulfidlösungen* sind nun stets *zwei* Wellen zu beobachten, die eine bei — 0,58 V, die andere bei — 0,80 V. Nicht nur der $E_{1/2}$-Wert, sondern auch das Verhalten der bei — 0,80 V liegenden Stufe legt es nahe, sie dem im Gleichgewicht (1) vorhandenen *Sulfidion* zuzuschreiben. Sie ist sehr niedrig und nur in campherhaltigem Medium auswertbar, weil sie nur in diesem vom Grundstrom an ausgemessen werden kann (siehe Abb. 2). Aus der Stufenhöhe der in Tabelle 5 angeführten Na_2S-Lösungen berechnet man, daß eine 1 mmol Disulfidlösung etwa 0,1 mmol an Sulfidionen ist.

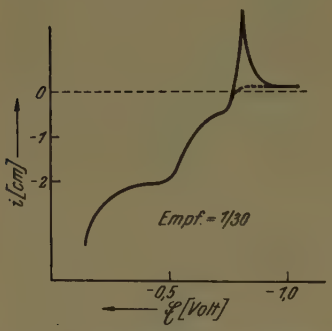


Abb. 2. Anodischer Teil der Disulfidstufe.

Die nach längerem Stehen beginnende Zersetzung, besonders von verdünnten Disulfidlösungen, äußert sich polarographisch durch ein Anwachsen der anodischen Sulfidstufe, während das Maximum und die kathodische Stufe immer kleiner werden und schließlich ganz verschwinden; außerdem scheidet sich nach einiger Zeit elementarer Schwefel ab. Hiernach würde die Zersetzung also, neben der Oxydation durch Luftsauerstoff, auf einer ständigen Verschiebung des Gleichgewichtes (1)

$$S_2^{--} \rightleftarrows S^- + S$$

nach rechts beruhen, auf Grund einer Reaktion des atomaren Schwefels die z. B. darin bestehen kann, daß sich größere Aggregate bilden, die bei entsprechender Größe unlöslich werden.

Wenn die Welle bei — 0,8 V dem Sulfidion zugehört, kann die bei — 0,58 V auftretende Welle nur den *Polysulfidionen* zugeschrieben werden. Sie ist gut auswertbar; die Stufenhöhe beträgt zwar weniger als ein Viertel der kathodischen, ist aber zwischen 0,9 und 9 mmol der Konzentration an Disulfid proportional (vgl. Tabelle 6). Über das Verhalten der Stufe bei Zersetzung der Lösung — sie müßte ebenso wie die kathodische Stufe kleiner werden — kann nichts ausgesagt werden, da nahezu

alle Polarogramme mit der Cd, Hg/ges. $CdSO_4$-Elektrode als Bezugs-elektrode (— 620 mV geg. ges. K. E.) aufgenommen wurden.

Tabelle 6.

Pol.	$^cNa_2S_2$ (mmol)	i_d (cm)	$E_{1/2}$ (V)	i_d (kath.)	i_d (S^{--})	Grundelektrolyt
79/2	9,70	465	— 0,50	—	—	2 n NaOH
79/5	4,21	210	— 0,58	—	—	2 n NaOH
110/5	1,25	72	— 0,58	300	24	1,82 n NaOH; 0,01% Camph.; 9% CH_3OH
110/3	0,995	55	— 0,58	260	22	1,82 n NaOH; 0,02% Camph.; 9% CH_3OH
110/1	0,94	48	— 0,58	225	18	1,82 n NaOH; 0,04% Camph.; 9% CH_3OH

5. Elektrokapillarkurven.

Um Anhaltspunkte über die Natur des Maximums und die Wirkungsweise der Maximumunterdrücker zu gewinnen, wurden Elektrokapillarkurven in den verschiedenen Lösungen aufgenommen. Die Elektrokapillarkurve gibt bekanntlich die Grenzflächenspannung Quecksilber-Lösung in Abhängigkeit vom Polarisationspotential an. Da die Grenzflächenspannung der Tropfzeit proportional ist, ist es einfacher, diese letztere Größe bei verschiedenen Polarisationspotentialen zu messen.

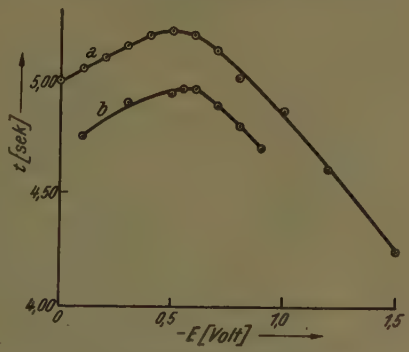


Abb. 3. Elektrokapillarkurven von: a) 2 n NaOH, 18° C. b) 2 n NaOH, 16° C.

Experimentelles: Die nach 31 Tropfen gestoppte Zeit wurde durch 30 dividiert. Die so ermittelte Tropfzeit schwankte im Mittel um $\pm$ 0,02 Sek. Auch beim Mitteln über 101 Tropfen erhielt man keine genaueren Werte; insbesondere ist das Maximum so flach, daß der Scheitelpunkt immer unscharf bleibt. Die untersuchten Lösungen wurden zwar in der üblichen Weise von Luftsauerstoff befreit, doch nahmen sie während dieser länger dauernden Messung bestimmt wieder etwas O_2 auf. Da jeweils bei Zimmertemperatur gearbeitet wurde, die Grenzflächenspannung aber stark temperaturabhängig ist (vgl. Abb. 3), sind die erhaltenen Werte der Tropfzeit nicht besonders genau; sie waren aber durchaus gut genug reproduzierbar, um den für jede einzelne Lösung charakteristischen Kurvenverlauf kennen zu lernen. In thymolblauhaltigen Lösungen war die Messung der Tropfzeit wegen der starken Färbung auch bei bester Beleuchtung merklich erschwert.

Die erhaltenen Elektrokapillarkurven sind in Abb. 3 und 4 wiedergegeben[13].

In NaOH erhält man eine normale Elektrokapillarkurve, wie für alle Lösungen, die keine kapillaraktiven Stoffe enthalten (Abb. 3; Abb. 4 strichliert). Auf Zusatz von Na_2S_2 sinkt die Grenzflächenspannung von

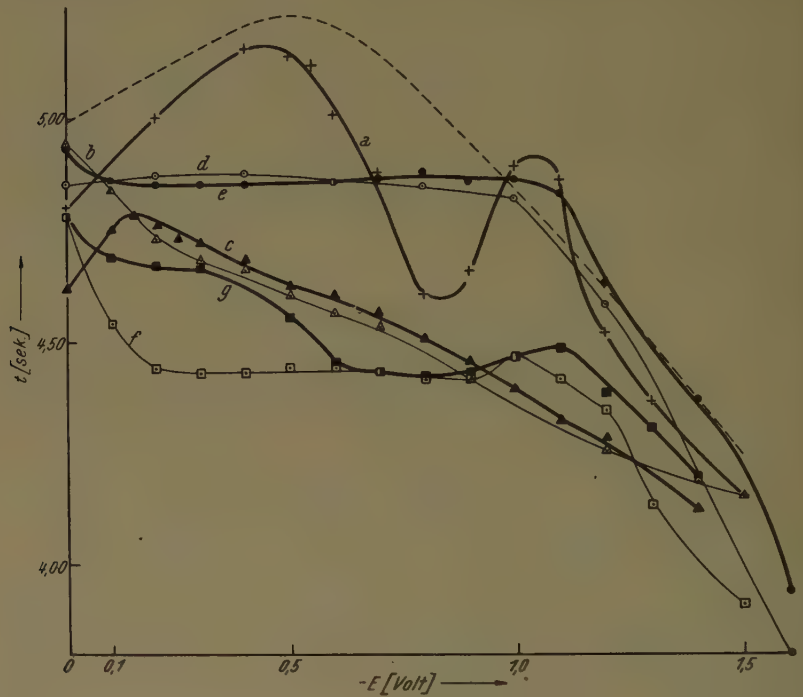


Abb. 4. Elektrokapillarkurven in: a) 2 n NaOH; 1,58 mmol Na_2S_2; 17,2° C. b) 2 n NaOH; ges. Campher; 9,1% CH_3OH 18,2° C. c) 2 n NaOH; 1,44 mmol Na_2S_2: ges. Campher; 9,1% CH_3OH 16,8° C. d) 2 n NaOH; 0,2 m Na_2S; 18,0° C. e) 2 n NaOH; 2,87 mmol Na_2S_2; 0,099 m Na_2S; 17,8° C. f) 1,82 n NaOH; 0,01% Thymolblau; 2% CH_3OH; 19,3° C. g) 1,82 n NaOH; 1,06 mmol Na_2S_2; 0,01% Thymolblau; 2% CH_3OH; 21,0° C.

etwa — 0,5 V ab, durchläuft bei — 0,8 V — im Gebiet des ansteigenden Astes des polarographischen Maximums — ein Minimum, um bei etwa — 1,0 V neuerlich einen Maximalwert zu erreichen; von da ab erfolgt stetiger Abfall (Abb. 4a). In Na_2S_2haltigen Lösungen erhält man somit eine Elektrokapillarkurve mit *zwei Maxima*, von denen das zweite etwa beim Potential der Spitze des Stromstärkemaximums auftritt. Es ist anzunehmen, daß der für das plötzliche Absinken der Grenzflächen-

[13] Die zugehörigen Daten sind in der Dissertation *E. Werner*, Universität Wien 1952 enthalten.

spannung verantwortliche Vorgang auch dem polarographischen Maximum zugrundeliegt. — Campher ist eine mit ihrem positiven Pol an Hg adsorbierte Dipolmolekel; der elektrokapillare Nullpunkt wird daher zu positiveren Potentialen verschoben. In einer an Campher gesättigten 2 n NaOH sinkt die Grenzflächenspannung bereits von 0,0 V an allmählich ab (Abb. 4b; ein Einfluß des vorhandenen CH_3OH ist möglich, wurde aber nicht untersucht). Infolge Ausbildung einer starken Adsorptionsschicht wird die Grenzflächenspannung sehr verkleinert. Die Elektrokapillarkurve einer campherhaltigen alkalischen Disulfidlösung liegt daher niedriger als ohne Campher und weist kein zweites Maximum auf (Abb. 4c). Enthält die Lösung Na_2S, so bestimmt dieses die Grenzflächenspannung; diese bleibt bis etwa — 1,0 V konstant und fällt dann — ohne ein Maximum zu durchlaufen — normal ab (Abb. 4d). Das gleiche Aussehen zeigt die Elektrokapillarkurve einer Na_2S-enthaltenden Disulfidlösung (Abb. 4e). Thymolblau ist ebenfalls stark kapillaraktiv (Abb. 4f); die Grenzflächenspannung nimmt daher auch in thymolblauhaltigen Disulfidlösungen kleinere Werte an; die Tendenz zur Ausbildung zweier Maxima ist aber noch vorhanden (Abb. 4g); übereinstimmend damit bleibt im Polarogramm stets ein kleines Restmaximum zurück.

Die Ergebnisse werden in der III. Mitteilung im Anschluß an das polarographische Verhalten von Natrium*tetra*sulfidlösungen diskutiert werden.

Zusammenfassung.

Das Studium der Reduktion alkalischer Natriumdisulfidlösungen an der Hg-Tropfelektrode wurde fortgesetzt. Untersucht wurden: 1. Die Abhängigkeit des Halbwellenpotentials vom pH der Grundlösung. 2. Der Sulfidioneneinfluß. 3. Die Verwendung von Grundelektrolyten, in denen elementarer Schwefel löslich ist. 4. Der anodische Teil der Disulfidwelle. 5. Der Verlauf der Elektrokapillarkurven.

Synthesen von Verbindungen mit konstitutioneller Beziehung zum Emetin.

IV. Mitteilung[1]: Synthese des rac. C-Noremetins.

Von

M. Pailer und H. Strohmayer.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 19. Juni 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

In einer vorläufigen Mitteilung[2] konnten wir kurz über eine Synthese des rac. C-Noremetins (XIII)[3] berichten. Die vorliegende Arbeit enthält eine genaue Beschreibung der dort referierten Ergebnisse. Außerdem konnten wir inzwischen die β-(2-Bromäthyl)-glutarsäure (Va), eine wesentliche Zwischenstufe unserer Synthese, auf einem anderen, einfacheren Weg darstellen.

Unser erster Syntheseweg zur Darstellung der β-(2-Bromäthyl)-glutarsäure, dessen einzelne Stufen im experimentellen Teil genau beschrieben sind, war folgender: (γ-Phenoxypropyl)-malonsäure[4] $\xrightarrow{Br_2}$ (γ-Phenoxypropyl)-brommalonsäure (I)[5] $\xrightarrow{-CO_2}$ α-Brom-δ-phenoxy-valeriansäure ⟶ α-Brom-δ-phenoxy-valeriansäureäthylester $\xrightarrow{-HBr}$ δ-Phenoxy-α,β-pentensäureäthylester (II) $\xrightarrow{\text{Malonester}}$ α-Carbäthoxy-β-(2-phenoxyäthyl)-glutarsäurediäthylester (III) $\xrightarrow[-CO_2]{\text{Verseif.}}$ β-(2-Phenoxyäthyl)-glutarsäure (IV)

---

[1] III. Mittlg.: *M. Pailer* und *W. Brandstetter*, Mh. Chem. **83**, 523 (1952).

[2] *M. Pailer* und *H. Strohmayer*, Mh. Chem. **82**, 1125 (1951).

[3] Das rac. C-Noremetin wurde inzwischen auch auf einem anderen Weg synthetisiert: *M. Pailer*, *K. Schneglberger* und *W. Reifschneider*, Mh. Chem. **83**, 513 (1952).

[4] *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 416 (1892). — *L. C. Chemey* und *J. R. Piening*, J. Amer. chem. Soc. **67**, 2213 (1945).

[5] Analog *E. Fischer* und *H. Blumenthal*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 107 (1907).

(Darstellung des Anhydrides wegen der leichteren Reinigung) $\xrightarrow{HBr}$ (2-Bromäthyl)-glutarsäure (Va) (wieder Reinigung über das Anhydrid).

Als Beweis für die Konstitution der β-(2-Bromäthyl)-glutarsäure wurde diese mit Zn und Salzsäure zur β-Äthylglutarsäure reduziert, welche sich mit einer auf einem anderen, bekannten Weg hergestellten Äthylglutarsäure identisch erwies.

Wir konnten dann, wie bereits anfangs erwähnt wurde, einen zweiten, weit einfacheren Syntheseweg für die β-(2-Bromäthyl)-glutarsäure (Va) ausarbeiten. Als Ausgangsmaterial diente uns β-Methoxypropionaldehyd, welcher erst seit den im Jahre 1950 veröffentlichten, eingehenden Untersuchungen von *H. Schulz* und *H. Wagner*[6] leicht zugänglich war.

Der Methoxypropionaldehyd ließ sich analog anderen aliphatischen Aldehyden, wenn auch nicht mit so guten Ausbeuten, mit Cyanacetamid kondensieren. Diese Kondensation von unsubstituierten aliphatischen Aldehyden, wie Propionaldehyd, Butyraldehyd usw., sowie die Verseifung der dabei erhaltenen Produkte zu den β-substituierten Glutarsäuren, war Gegenstand einer Reihe von umfassenden Arbeiten[7], welche unserer Darstellung der β-(2-Methoxyäthyl)-glutarsäure sehr förderlich waren. Bei vergleichenden Kondensationen des β-Methoxypropionaldehydes mit Cyanacetamid bei Anwesenheit verschiedener Katalysatoren zeigte sich Piperidin als am besten geeignet. KOH und Diäthylamin als Katalysatoren lieferten schlechtere Ausbeuten. Die mit Piperidin katalysierte Kondensation ergab ein bei 221° (Zers.) schmelzendes Produkt. Auf Grund seiner Säurelöslichkeit, seines Schmelzpunktes und seines Methoxylgehaltes konnte in Analogie zu den vorher erwähnten Arbeiten angenommen werden, daß der Verbindung Formel (VIa) bzw. (VIb) zukommt. Die Substanz ließ sich mit Salzsäure leicht zur β-(2-Methoxyäthyl)-glutarsäure verseifen, die dann bei Behandlung mit Bromwasserstoffsäure im Einschlußrohr die β-(2-Bromäthyl)-glutarsäure lieferte. In einem geeigneten Druckgefäß läßt sich das Kondensationsprodukt (VI) durch Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure direkt in die β-(2-Bromäthyl)-glutarsäure überführen.

Das aus der Säure hergestellte Anhydrid erwies sich mit dem nach dem ersten Syntheseweg dargestellten identisch.

Kochen des Bromäthylglutarsäureanhydrides mit Methanol und nachherige Behandlung mit Diazomethan lieferte den β-(2-Bromäthyl)-glutarsäuredimethylester (Vb). Dieser wurde in absol. ätherischer Lösung mit Homoveratrylamin kondensiert. Erhitzen des Kondensationsproduktes

[6] *H. Schulz* und *H. Wagner*, Angew. Chem. **62**, 115 (1950).

[7] *F. B. Thole* und *J. F. Thorpe*, J. chem. Soc. London **99**, 422 (1911). — *J. F. Thorpe* und *A. S. Wood*, ibid. **103**, 1586 (1913). — *J. N. E. Day* und *J. F. Thorpe*, ibid. **117**, 1465 (1920). — *R. H. Curtius*, *J. N. E. Day* und *L. G. Kimmins*, ibid. **123**, 3131 (1923).

(VII) auf 190 bis 200° führte unter Alkoholabspaltung zu dem entsprechenden Lactamester (VIII), welcher mit Phosphoroxychlorid in Toluol Ringschluß gab. Das dabei gebildete quartäre Salz lieferte in wäßr. Lösung durch Zusatz von Kaliumjodid das entsprechende Jodid (IXa), welches schön kristallisiert war und sich durch Umlösen aus Wasser reinigen ließ. Die Überführung dieses Jodides (IXa) in das Chlorid (IXb), welches wir für die weitere Synthese benötigten, gelang ohne Schwierigkeit durch

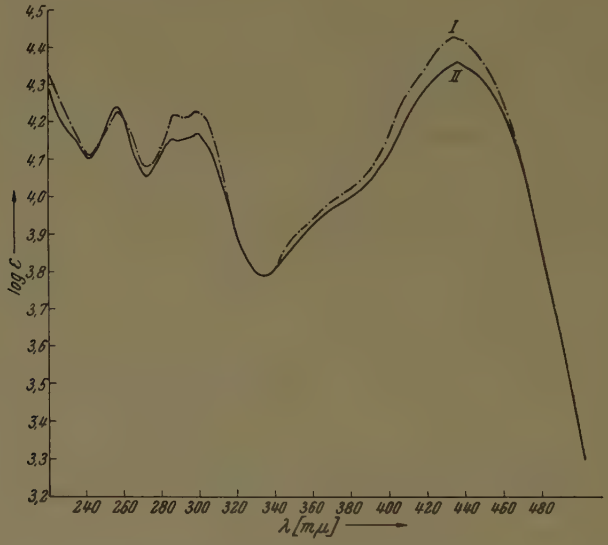


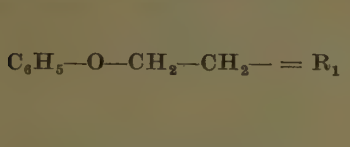
Abb. 1. Absorptionsspektren (in Wasser) von Dehydro-emetinbromid, $C = 6{,}30 \cdot 10^{-5}$ (I); Dehydro-noremetinbromid, $C = 3{,}69 \cdot 10^{-5}$ (II).

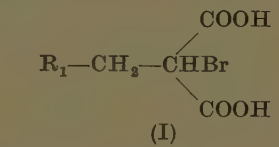
Schütteln der wäßr. Lösung des Jodides mit frisch gefälltem Silberchlorid. Das Chlorid (IXb) nahm bei der katalytischen Hydrierung mit Pt als Katalysator wie erwartet ein Mol Wasserstoff auf. Die so erhaltene Verbindung (Xa) wurde durch Kochen mit verdünnter Salzsäure zur Säure verseift, welche nach weitestgehendem Einengen der Lösung im Vakuum als Hydrochlorid (Xb) isolierbar war. Die weitere Synthese verlief dann über die Zwischenstufen (Xc) und (XI), wobei sich die Verbindung (XI) durch Kondensation von (Xc) mit Homoveratrylamin bildete. Das Amid (XI) gab bei einem neuerlichen Ringschluß mit Phosphoroxychlorid ein entsprechendes Dehydro-C-noremetin (XII). Die Hydrierung dieser Substanz in 50%iger Essigsäure führte schließlich zum rac. C-Noremetin (XIII).

Zum Vergleich dieser Verbindung mit dem von *M. Pailer, K. Schneglberger* und *W. Reifschneider*[3] hergestellten rac. C-Noremetin wurden die

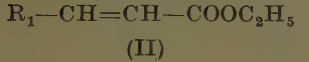
Hexachloroplatinate dargestellt. Sie waren nach Schmp. und Mischschmp. identisch.

Weiters haben wir das rac. C-Noremetin, analog der Dehydrierung des Emetins zum Rubremetin[8], durch Behandeln mit Brom in das orangerote Dehydroprodukt übergeführt. Die Verbindung, die Schmp. 215° hatte, zeigte eine mit dem Dehydro-emetinbromid (Rubremetinbromid) weitestgehend übereinstimmende Absorptionskurve (Abb. 1)[9]. Das ist

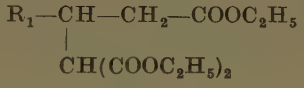




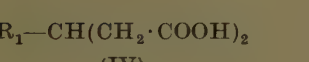
(I)



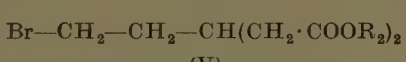
(II)



(III)

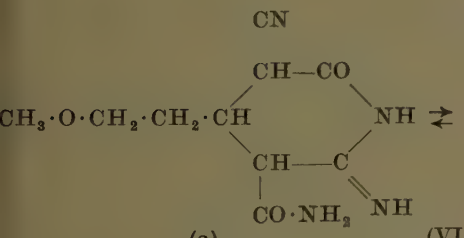


(IV)



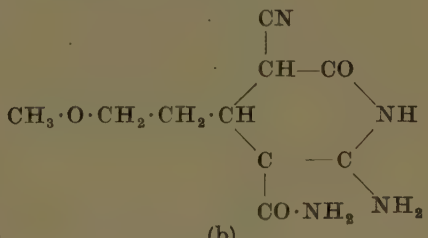
(V)

a) $R_2 = H$; b) $R_2 = CH_3$

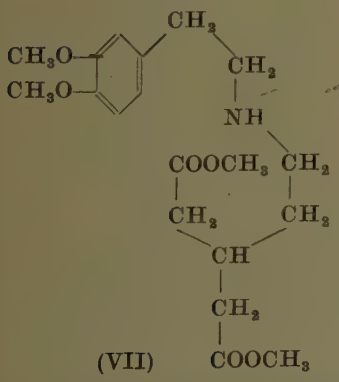


(a)

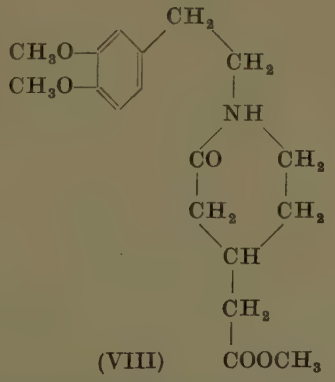
(VI)



(b)



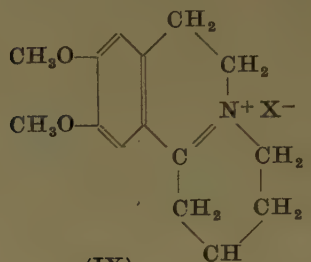
(VII)



(VIII)

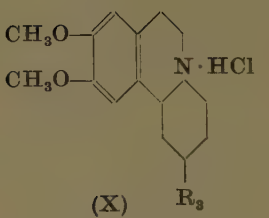
[8] *F. L. Pyman*, J. chem. Soc. London **111**, 436 (1917).

[9] Absorptionsspektrum des Dehydro-emetinbromides nach *P. Karrer, C. H. Eugster* und *O. Rüttner*, Helv. chim. Acta **31**, 1219 (1948).



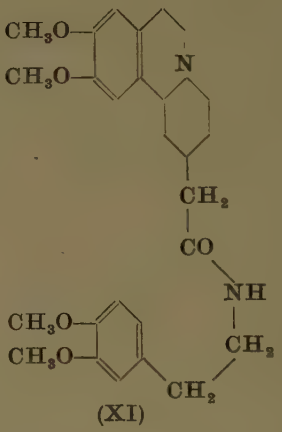
(IX)

a) X = J
b) X = Cl

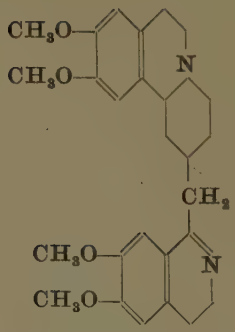


(X)

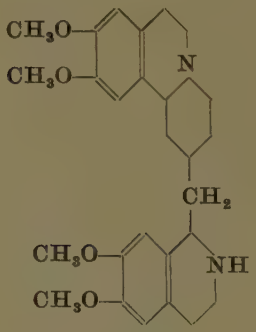
a) $R_3 = -CH_2 \cdot COOCH_3$
b) $R_3 = -CH_2 \cdot COOH$
c) $R_3 = -CH_2 \cdot COCl$



(XI)



(XII)



(XIII)

eine weitere Stütze der auf dem Abbauwege ermittelten Konstitutionsformel des Emetins[10].

[10] Siehe die Zusammenfassung über Brechwurzelalkaloide von *M. Pailer*, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, VIII. Bd., S. 278. 1951.

Arbeiten zur Trennung der opt. Antipoden des rac. C-Noremetins sind im Gange.

Experimenteller Teil.

Erste Synthese der β-(2-Bromäthyl)-glutarsäure (Va).

(γ-Phenoxypropyl)-brommalonsäure (I). In einem Dreihalskolben, der mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen war, wurden 62 g (γ-Phenoxypropyl)-malonsäure in 500 ml abs. Äther gelöst. Hierauf wurden unter UV-Bestrahlung und Kühlen mit Eiswasser bei kräftigem Rühren 44 g Brom zugetropft. Die Bromfarbe verschwand anfangs langsam, später aber sehr rasch. Nach Zugabe der ganzen Brommenge zeigte die Lösung, bedingt durch den geringen Bromüberschuß, eine Gelbfärbung. Nach 2 bis 3 Min. wurden unter Rühren bis zum Verschwinden der Bromfarbe einige ml wäßr. H_2SO_3-Lösung zugefügt. Nach mehrmaligem Waschen der Ätherlösung mit Wasser und Trocknen mit NaCl wurde der Äther bei möglichst niederer Temp. i. Vak. verdampft. Es hinterblieb ein öliger Rückstand, der zum Teil erstarrte. Nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol bzw. Benzol-Petroläther schmolz die Verbindung, wahrscheinlich bedingt durch ihre leichte Decarboxylierbarkeit, unscharf bei 123 bis 126°.

Aus zwei solchen Ansätzen von insgesamt 148 g (γ-Phenoxypropyl)-malonsäure wurden 131 g feste (γ-Phenoxypropyl)-brommalonsäure (I) erhalten. Auch der nichtkristallisierende, ölige Anteil ließ sich für die weitere Synthese verwenden und gab schließlich, wenn auch mit geringerer Ausbeute, den α-Brom-δ-phenoxy-valeriansäureester.

α-Brom-δ-phenoxy-valeriansäureäthylester. 128 g kristallisierte (γ-Phenoxypropyl)-brommalonsäure wurden im Ölbad auf 150 bis 160° erhitzt. Unter Dunkelfärbung trat Schmelzen und Decarboxylierung ein. Die Temp. wurde so lange bei 160° gehalten, bis keine CO_2-Entwicklung mehr zu beobachten war. Die decarboxylierte Säure (110 g) wurde nicht rein isoliert, sondern direkt verestert.

Die rohe α-Brom-δ-phenoxy-valeriansäure wurde in 500 ml absol. Äthanol gelöst, 10 ml H_2SO_4 zugefügt und 5 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Der Alkohol wurde i. Vak. weitestgehend abgedampft. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt, der Ester mit Äther aufgenommen und die äther. Schicht einige Male mit einer $NaHCO_3$-Lösung und hierauf mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit NaCl wurde der Äther abgedampft und das zurückbleibende Öl bei 1 Torr destilliert. Der zwischen 150 und 160° (Hauptmenge bei 156°) übergehende Ester erstarrte zu weißen Kristallen, die bei 40 bis 41° schmolzen. Ausbeute 75 g α-Brom-δ-phenoxy-valeriansäureäthylester.

$C_{13}H_{17}O_3Br$. Ber. C 51,83, H 5,70, Br 26,53, OC_2H_5 14,96.
Gef. C 52,03, H 5,92, Br 26,92, OC_2H_5 14,58.

δ-Phenoxy-α,β-pentensäureäthylester (II). Zur HBr-Abspaltung wurden 36 g α-Brom-δ-phenoxy-valeriansäureäthylester mit 36 g Diäthylanilin 10 Stdn. im Metallbad auf 190 bis 200° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wurde in überschüssige verd. HCl gegossen und diese dann mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde mit verd. Sodalösung ausgeschüttelt, hierauf mit Wasser gewaschen und schließlich mit NaCl getrocknet. Der nach Verdampfen des Äthers hinterbleibende ölige Rückstand wurde bei 1 Torr destilliert. Die zwischen 130 bis 140° übergehende Fraktion wurde

abgetrennt und in einem Kölbchen mit eingebauter Widmer-Spirale noch einmal destilliert. Der Sdp. lag dann bei 136°/1 Torr. Ausbeute 15,7 g (60% d. Th.).

α-Carbäthoxy-β-(2-phenoxyäthyl)-glutarsäurediäthylester (III). 1,84 g Na wurden in wenig absol. Äthanol gelöst. Hierauf wurde der Alkohol bei 12 Torr unter Feuchtigkeitsausschluß weitestgehend vertrieben. Das Na-Alkoholat wurde mit einer absol. äther. Lösung von 13 g Malonester (in 190 ml) versetzt. Dann wurden unter Umschütteln 17,5 g δ-Phenoxy-α,β-pentensäureäthylester (II) zugegeben und 15 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Der zuerst ausgeschiedene Na-Malonester löste sich nach Zugabe des ungesättigten Esters langsam auf. Nach dem Erkalten wurde die äther. Lösung bis zur schwach sauren Reaktion mit Eisessig versetzt und hierauf mit Bicarbonatlösung und Wasser mehrmals ausgeschüttelt. Der Äther wurde mit NaCl getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde i. Vak. fraktioniert, wobei zuerst bei 1 Torr der nicht umgesetzte Malonester und der ungesättigte Ester vertrieben und hierauf der Rest bei 0,005 Torr/170 bis 190° (Luftbadtemp.) destilliert wurde. Ausbeute 14,3 g Ester (III).

α-Carboxy-β-(2-phenoxyäthyl)-glutarsäure. 17,5 g Tricarbonsäureester (III) wurden mit 10 g NaOH, welche in 200 ml zirka 80%igem Alkohol gelöst war, $^1/_2$ Std. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde bei 12 Torr unter Zusatz von Wasser der Alkohol weitgehend vertrieben und die wäßr. Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern mit verd. HCl wurde mit Äther erschöpfend extrahiert, der Äther mit NaCl getrocknet und abgedampft. Das erstarrende Öl, die Tricarbonsäure (13,6 g), wurde direkt decarboxyliert.

β-(2-Phenoxyäthyl)-glutarsäure (IV) (Anhydrid). Zur Decarboxylierung wurde die Tricarbonsäure 1 Std. auf 160 bis 170° erhitzt, wobei lebhafte CO_2-Entwicklung zu beobachten war. Die Rohausbeute an Phenoxyäthylglutarsäure betrug 11,6 g.

Die Säure (IV) wurde nun direkt durch 1stünd. Kochen mit Essigsäureanhydrid in das Anhydrid übergeführt. Nach Verdampfen des Essigsäureanhydrides bei 12 Torr im Wasserbad wurde die verbleibende Substanz bei 0,005 Torr destilliert: Sdp. 160 bis 170° (Luftbadtemp.). Das β-(2-Phenoxyäthyl)-glutarsäureanhydrid ließ sich durch Umlösen aus Äther/Petroläther bzw. Äther/Dioxan reinigen. Ausbeute 7,5 g. Schmp. 110 bis 111°.

$C_{13}H_{14}O_4$. Ber. C 66,64, H 6,04. Gef. C 66,34, H 6,15.

β-(2-Bromäthyl)-glutarsäure (Va) (Anhydrid). 7,5 g des Phenoxyglutarsäureanhydrides wurden in einem Rundkolben, dem eine kurze Kolonne aufgesetzt war, mit 100 ml 48%iger HBr versetzt. Die Lösung wurde nun so erhitzt, daß die Kopftemp. der Kolonne 115 bis 120° betrug und ein Gemisch von Wasser, HBr und Phenol überdestillierte. Das Erhitzen wurde so lange fortgesetzt, bis im Destillat mit Br kein Phenol mehr nachweisbar war. Die im Kolben zurückbleibende Lösung wurde mit Wasser verdünnt, mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt und die äther. Lösung mit NaCl getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand, die Bromäthylglutarsäure, mit 20 ml Essigsäureanhydrid versetzt und die Lösung 1 Std. am Rückflußkühler gekocht. Das Essigsäureanhydrid wurde bei 12 Torr am Wasserbad vertrieben und das β-(2-Bromäthyl)-glutarsäureanhydrid i. Vak. destilliert. $Sdp._{0,005}$ 160 bis 170° (Luftbadtemp.). Ausbeute 4,2 g. Aus Äther umgelöst, weiße Kristalle vom Schmp. 64 bis 65°.

$C_7H_9O_3Br$. Ber. C 38,03, H 4,11, Br 36,15.
Gef. C 38,15, H 4,21, Br 35,85.

Zweite Synthese der β-(2-Bromäthyl)-glutarsäure (Va).

Kondensation von β-Methoxypropionaldehyd mit Cyanacetamid. 30 g frisch destillierter Methoxypropionaldehyd wurden mit einer Lösung von 60 g Cyanacetamid in 400 ml Wasser unter Zusatz von 2 ml Piperidin bis zur völligen Homogenisierung gut geschüttelt. Nach 7tägigem Stehen im geschlossenen Gefäß bei 18 bis 22°, wobei sich die Lösung gelb färbte, wurde das ausgeschiedene weiße Kondensationsprodukt abfiltriert. Die Substanz wurde in 12%iger HCl gelöst und durch Zusatz von Na-Acetat wieder ausgefällt. Ausbeute 13 g. Schmp. 221° (Zers.) (VI).

Verseifung des Kondensationsproduktes VI zur β-(2-Methoxyäthyl)-glutarsäure. 19 g des Kondensationsproduktes VI wurden in 50 ml konz. HCl und 75 ml Wasser 5 Stdn. gekocht. Zur Isolierung der Methoxyäthyl-glutarsäure wurde die Lösung mit Äther extrahiert. Der Äther wurde mit NaCl getrocknet, verdampft und der ölige Rückstand im Kugelrohr bei 0,005 Torr und 150 bis 170° (Luftbadtemp.) destilliert. So wurden 13,1 g eines Gemisches der Säure und des entsprechenden Anhydrides erhalten.

β-(2-Bromäthyl)-glutarsäure (Va) (Anhydrid). 13,1 g des Gemisches aus β-(2-Methoxyäthyl)-glutarsäure und β-(2-Methoxyäthyl)-glutarsäureanhydrid wurden mit 60 ml bei 0° gesättigter HBr im Einschlußrohr 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Dann wurde die überschüssige HBr i. Vak. verdampft und das zurückbleibende ölige Produkt, wie vorher bereits beschrieben, mit Essigsäureanhydrid behandelt und aufgearbeitet. Die Ausbeute an β-(2-Bromäthyl)-glutarsäureanhydrid betrug 14,1 g. Der Schmp. lag wie bei der ersten Synthese bei 64 bis 65°. Die Verbindung gab mit der nach der ersten Synthese erhaltenen im Gemisch keine Schmelzpunktsdepression.

Reduktion der β-(2-Bromäthyl)-glutarsäure zur β-Äthylglutarsäure. 50 mg β-(2-Bromäthyl)-glutarsäureanhydrid wurden in 10 ml 2 n HCl gelöst und 0,1 g Zn-Staub zugegeben. Im Verlaufe von 3 Stdn. wurde noch zweimal mit 0,1 g Zn-Staub und 5 ml 2 n HCl versetzt. Dann wurde die Lösung filtriert und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, der Äther mit NaCl getrocknet und verdampft. Das zurückbleibende ölige Produkt wurde aus Äther kristallisiert erhalten und hatte dann den der β-Äthylglutarsäure entsprechenden Schmp. von 72 bis 73°. Ausbeute 26 mg. Der Mischschmp. mit einer auf einem anderen Wege hergestellten β-Äthylglutarsäure zeigte keine Depression.

β-(2-Bromäthyl)-glutarsäuredimethylester (Vb). 8 g des Bromäthylglutarsäureanhydrids wurden in 20 ml Methanol gelöst und 2 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Anschließend wurde mit einem Überschuß an äther. Diazomethanlösung versetzt. Nach einigen Stdn. wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Ölige Flüssigkeit vom $Sdp._{0,005}$ 100 bis 120° (Luftbadtemp.).

$C_{19}H_{15}O_4Br$. Ber. OCH_3 23,22. Gef. OCH_3 23,33.

Kondensation des β-(2-Bromäthyl)-glutarsäureäthylesters mit Homoveratrylamin zur Verbindung (VII) und Fortsetzung der Synthese des rac. C-Noremetins.

8,8 g β-(2-Bromäthyl)-glutarsäuredimethylester wurden mit 16 g Homoveratrylamin in 125 ml absol. Äther 40 Stdn. unter Ausschluß von CO_2 und Feuchtigkeit gekocht. Nach kurzer Kochzeit begann bereits die Ausscheidung des weißen Kondensationsproduktes. Nach Beendigung der Umsetzung wurde der Äther verdampft und der Rückstand mit $CHCl_3$ und einer wäßr. 5%igen

K_2CO_3-Lösung ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde dann zur Entfernung des überschüssigen Homoveratrylamins 5mal mit insgesamt zirka 300 ml einer 5%igen Essigsäure ausgeschüttelt und schließlich mit Wasser gewaschen. Die $CHCl_3$-Lösung wurde kurz mit $CaCl_2$ getrocknet und eingedampft. Nach Vertreiben des restlichen Lösungsmittels bei 12 Torr hinterblieben 10,2 g des rohen Kondensationsproduktes (VII).

N-(3',4'-Dimethoxyphenyläthyl)-α-piperidon-4-essigsäuremethylester (VIII). 10,2 g des Kondensationsproduktes (VII) wurden zur Bildung des Lactamringes 2 Stdn. bei 1 Torr auf 190 bis 200° erhitzt. Anschließend wurde die Substanz noch einige Male im Kugelrohr destilliert, um den Ringschluß zu vervollständigen. $Sdp._{0,005}$ 220 bis 240° (Luftbadtemp.). Das ölige Destillat wurde durch Umlösen aus Äther/Petroläther kristallisiert erhalten. Schmp. 57 bis 58°. Ausbeute 7,2 g.

$C_{18}H_{25}O_5N$. Ber. C 64,45 H 7,53, OCH_3 27,76.
Gef. C 64,50, H 7,31, OCH_3 27,60.

10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-2-essigsäuremethylester-benzpyridocoliniumjodid (IXa). 0,75 g Lactamester (VIII) wurden in 15 ml Toluol (absol.) gelöst, mit 4 ml Phosphoroxychlorid versetzt und gekocht. Bereits nach einigen Min. schied sich ein hellgelbes Öl ab. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen. Die wäßr. Lösung wurde zur Pufferung mit Na-Acetat und hierauf mit einigen ml einer konz. KJ-Lösung versetzt. Es schied sich sehr rasch ein feinkristalliner, hellgelber Niederschlag, das Jodid (IXa), aus, das abgesaugt und aus Wasser umgelöst wurde. Ausbeute 0,98 g Schmp. 218 bis 220° (Zers.).

$C_{18}H_{24}O_4NJ$. Ber. C 48,55, H 5,44, J 28,50, OCH_3 20,89.
Gef. C 48,21, H 5,50, J 28,70, OCH_3 20,95.

Umwandlung des quartären Jodides (IXa) in das quartäre Chlorid (IXb) und Hydrierung zum Hydrochlorid des 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-benzpyridocolin-2-essigsäuremethylesters (Xa) und Verseifung zur entsprechenden Säure (Xb). 12,8 g Jodid (IXa) wurden in zirka 200 ml Wasser unter Erwärmen so weit als möglich gelöst und nach Zusatz von frisch gefälltem AgCl (hergestellt aus 15 g $AgNO_3$) $^1/_2$ Std. kräftig geschüttelt. Die Silbersalze wurden dann abfiltriert und die Lösung nochmals mit AgCl (aus 8 g $AgNO_3$) geschüttelt. Nun wurde wieder von den Silberverbindungen abgesaugt, wie vorher mit heißem Wasser gewaschen und die Lösung nochmals durch ein Blaubandfilter filtriert. Die vereinigten Lösungen wurden bei 12 Torr auf ungef. 350 bis 400 ml eingeengt und diese Lösung direkt nach Zusatz von 0,5 g PtO_2 hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war bei 18° nach 2 Stdn. beendet. (0°, 760 mm: Ber. 644 ml, Verbr. 631 ml.) Der Katalysator wurde abfiltriert, das Wasser bei 12 Torr auf dem Wasserbad verdampft, der Rückstand in 100 ml 5%iger HCl aufgenommen und die Lösung zur Verseifung des Esters 1 Std. gekocht. Hierauf wurde wieder am Wasserbad bei 12 Torr zur Trockene gebracht und das ausgeschiedene, schön weiß kristallisierte Hydrochlorid der Säure (Xb) durch Herausspülen mit wenig Wasser auf eine Nutsche gebracht. Die Ausbeute betrug 9,2 g. Schmp. 226 bis 230°.

Säurechlorid (Xc). 7,5 g Säurehydrochlorid (Xb) wurden mit 20 ml $SOCl_2$ versetzt, wobei ziemlich rasch Lösung eintrat. Dann wurde 30 Min. am Rückflußkühler gekocht und hernach das $SOCl_2$ bei 12 Torr wieder vertrieben. Zur völligen Entfernung des $SOCl_2$ wurden zum Rückstand 3mal 5 ml $CHCl_3$ gegeben und zwischendurch immer wieder verdampft.

3',4'-Dimethoxy-β-phenyläthylamid der 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydrobenzpyridocolin-2-essigsäure (XI). Das Säurechlorid (Xc) wurde in 50 ml absol. $CHCl_3$ gelöst und zu einer Lösung von 20 g Homoveratrylamin in 50 ml $CHCl_3$ gegossen. Die Lösung wurde hierauf 15 Min. gekocht und hernach mit 10%iger NaOH und anschließend mit Wasser ausgeschüttelt. Das überschüssige Homoveratrylamin wurde aus dem nach Verdampfen des $CHCl_3$ verbleibenden Substanzgemisches bei 0,005 Torr durch Erhitzen bis 200° (Luftbadtemp.) abdestilliert. Die Ausbeute an rohem Amid (XI) betrug 9,6 g (93% d. Th.).

Ringschluß zum Dehydro-noremetin. 9,6 g Amid (XI) wurden in 100 ml $CHCl_3$ und 15 ml $POCl_3$ 4 Stdn., bei Verdrängung der Luft durch N, gekocht. Das $CHCl_3$ und das $POCl_3$ wurden bei 12 Torr am Wasserbad vertrieben und der Rückstand unter Kühlung (Wasserleitung) in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 10%iger NaOH alkalisch gemacht und mit $CHCl_3$ erschöpfend ausgeschüttelt. Das $CHCl_3$ wurde nach Trocknen mit $CaCl_2$ abgedampft und das Dehydro-noremetin in mehreren Portionen im Kugelrohr i. Hochvak. destilliert. $Sdp._{0,005}$ 240 bis 260° (Luftbadtemp.). Ausbeute: 7,3 g rotbraunes, glasiges Produkt (XII).

$C_{27}H_{34}O_4N_2$. Ber. OCH_3 27,55. Gef. 27,19.

Rac. C-Noremetin (XIII). 1,38 g Dehydro-noremetin (XII) wurden in 50 ml 50%iger Essigsäure gelöst und mit 0,2 g PtO_2 als Katalysator hydriert. Die Lösung der ungesättigten Verbindung zeigte blaue Fluoreszenz. Die Hydrierung wurde bei 35° durchgeführt. Für 0°, 760 mm ber. 68,7 ml, gef. 62,6 ml H_2.

Die essigsaure Lösung wurde mit verd. NaOH alkalisch gemacht und mit $CHCl_3$ erschöpfend ausgeschüttelt. Die $CHCl_3$-Lösung wurde mit $CaCl_2$ getrocknet, eingedampft und der Rückstand i. Vak. (Kugelrohr) destilliert. $Sdp._{0,005}$ 250 bis 260°. Ausbeute 0,85 g hellgelbes, glasig erstarrtes Öl.

$C_{27}H_{36}O_4N_2$. Ber. C 71,85, H 8,02, N 6,19.
Gef. C 71,46, H 8,02, N 5,99.

Chloroplatinat des rac. C-Noremetins. Hellgelbe Verbindung; Schmp. nach vorherigem Sintern ab 238° bei 243°.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Zur Fällung von CoS und NiS mit Hilfe des Ultraschalls.

Von

K. Eiter, H. Michl und **O. Vogl.**

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 17. Juli 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

Die wiederholt im qualitativen analytischen Praktikum beobachtete Schwierigkeit der exakten Fällung von Co^{++} und Ni^{++} in Form der Sulfide in alkalischer Lösung steigerte sich noch, als versucht wurde, den Nachweis dieser beiden Ionen mittels einer Halbmikromethode auszuarbeiten.

Wir trachteten daher eine Fällungsmöglichkeit des Co^{++} und Ni^{++} zu finden, welche in ihren Grundzügen in einer Arbeit von *G. Wagner*[1] beschrieben wurde; hierbei handelt es sich um die Fällung von Co^{++} und Ni^{++} mit Schwefelwasserstoff unter Einwirkung von Ultraschall bei pH-Werten $\geqq 2$. Dieser Befund war um so überraschender, da bekanntlich bis zu diesem Zeitpunkt Co^{++} und Ni^{++} mit Schwefelwasserstoff aus mineralsaurer Lösung als nicht fällbar galten. Der dort beschriebene Effekt mußte also ausschließlich der Beschallung zugeschrieben werden.

Bei einer Wiederholung dieser Versuche wurde auf strikte Einstellung der Wasserstoffionenkonzentration bei Beginn der Versuche besonderer Wert gelegt. Zur Einstellung des pH-Wertes 2 verwendeten wir eine Kaliumchlorid-Salzsäurelösung nach *Clark* und *Lubs*[2], die pH-Werte bis 5 stellten wir mit verd. Essigsäure bzw. dem Essigsäure-Acetatpuffer nach *Walpole*[3] ein. Die Beschallungen wurden bei Frequenzen von 880 bis 1000 kHz und einem Imput von 150 bis 200 Watt durchgeführt.

---

[1] *G. Wagner*, Mitt. d. Chem. Forschungsinst. d. Industrie Österreichs **3**, 63 (1949).

[2] *J. d'Ans* und *E. Lax*, Taschenbuch f. Chemiker und Physiker, Berlin 1943, S. 1592.

[3] *G. S. Walpole*, J. chem. Soc. London **105**, 2501 (1914).

Die zu beschallenden Lösungen waren in Jenaer Eprouvetten bei Zimmertemp. mit H_2S gesättigt und mit einem Gummistopfen lose verschlossen. Als Ankopplungsflüssigkeit zum Schwingquarz wurde Paraffinöl verwendet, welches durch Kühlung auf einer Temp. von 22° gehalten wurde. Die Beschallungszeit betrug jeweils 10 Min., wobei die Temp. des Eprouvetteninhalts, an dem lebhafte Kavitation während der Beschallung beobachtet wurde, am Ende der Beschallung 48° betrug.

Eine zweite Versuchsreihe wurde in einem Glasrohr, welches durch ein Kondom gegen die Ankopplungsflüssigkeit verschlossen war, durchgeführt. Das bei Zimmertemp. gesättigte H_2S-Wasser wurde hiebei während der Beschallung zugetropft.

Die Versuche zeigten, daß sowohl Co^{++} als auch Ni^{++} bei pH 2 mit Schwefelwasserstoff unter Beschallung nicht gefällt werden. Bei pH 3 ist bereits am Beginn des Versuches eine leichte schwarze Trübung bemerkbar, welche sich während der Beschallung nicht merklich verstärkt. Wurde die Lösung auf einen pH-Wert von 3,6 eingestellt, so war schon bei Versuchsbeginn eine reichliche Präzipitation vorhanden, die sich auch nach der Beschallung als nicht quantitativ erwies. Bei pH 4 fällt beim Einleiten von H_2S fast alles Kobaltsulfid und Nickelsulfid; die beschallten Proben ließen zum Unterschied von den unbeschallten im Filtrat mit α-Nitroso-β-naphthol und Dimethylglyoxim kein Co^{++} und Ni^{++} mehr erkennen. Die nach der Beschallung vorhandene H_2S-Konzentration war trotz erhöhter Temp. und der Möglichkeit der Entgasung immer groß genug, daß nach dem Ammoniakalischmachen das vorhandene Co^{++} und Ni^{++} quantitativ ausfiel.

Die Verhältnisse bei der zweiten Versuchsanordnung waren völlig analog; bei den niederen pH-Werten zeigte sich während der Beschallung eine weiße Trübung, die aus Schwefel und durchgetretenem Paraffinöl bestand.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß der Ultraschall bei Frequenzen von 880 bis 1000 kHz auf die Fällung von Kobalt- und Nickelsulfid bei pH 2 keinen Einfluß hat; bei pH 3 bis 5 konnte gegenüber unbeschallten Proben eine vollständigere Fällung beobachtet werden. Wir wollen darauf hinweisen, daß Co^{++} und Ni^{++} über pH 4 mit Schwefelwasserstoff ohne oder mit Beschallung besonders gut quantitativ fällbar und filtrierbar ist, was beim normalen qualitativen Schwefelwasserstoffgang berücksichtigt werden sollte.

Frau Prof. Dr. *F. Seidl* vom I. Physikal. Institut der Universität Wien und Herrn Dipl.-Ing. *E. Struntz* von der Firma „Frequentis" danken wir an dieser Stelle bestens für die Benützung der Ultraschallapparaturen.

Erwiderung auf die Bemerkung von P. W. Schenk[1] zu unserer Arbeit: Halogenide des zwei- und dreiwertigen Thoriums.[2]

Von

E. Hayek.

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 1. Aug. 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

Das Periodensystem hat im Laufe seiner Entwicklung zu fortwäh render gegenseitiger Befruchtung von Physik und Chemie geführt. E ist eine wichtige Aufgabe, um dies auch in Zukunft zu ermöglichen, da System jeweils dem Erkenntnisstand beider Wissenschaften anzupassen d. h. insbesondere den Atombau *und* die chemischen Analogien *möglichs* deutlich zum Ausdruck zu bringen. Dabei muß zunächst geforder werden, daß durch entsprechende Anordnung die physikalischen Ge gebenheiten vollständig berücksichtigt werden und in zweiter Lini auch die chemischen Analogien hervortreten. Darüber hinaus mu möglichst vermieden werden, daß Zusammenhänge physikalischer ode chemischer Art durch die Anordnung wahrscheinlich gemacht werden welche nicht den Tatsachen entsprechen.

Die Anordnung von *Schenk* widerspricht allen diesen Forderungen Sie trägt den physikalischen Tatsachen nicht Rechnung, indem sie da Thorium, welches in seiner zweitinnersten Schale keine f-Elektrone besitzt, in gleicher Weise anordnet wie die Lanthanide und Transurane welche solche aufweisen. Sie stellt das Thorium in eine andere Unter gruppe als Hafnium und Zirkonium, obwohl die chemischen Analogien wie insbesondere unsere Arbeit bewies, ziemlich vollständig sind. Si stellt Elemente in Gruppen, mit denen sie überhaupt keine Beziehunge haben, wie etwa das Illinium (besser Promethium) und Erbium in di siebente oder das Plutonium in die erste Gruppe und gibt so leicht z Fehlschlüssen Anlaß.

---

[1] *P. W. Schenk*, Mh. Chem. **82**, 1011 (1952).

[2] *E. Hayek, Th. Rehner* und *A. Frank*, Mh. Chem. **82**, 575 (1951).

Die Stellungnahme *Schenk*s in der obigen Bemerkung betrifft vor allem das Uran, während gegen die zweckmäßige Einordnung des in unserer Arbeit behandelten Thoriums keine Argumente angeführt werden können und die Behauptung, daß Thorium nicht einfach ein Homologes des Hafniums ist, jeder Begründung entbehrt. Insbesondere infolge der zunehmenden Größe der Atome, neben anderen Gründen, ist in keiner Gruppe des Periodensystems ein einheitlicher Verlauf aller chemischen und physikalischen Größen gegeben, sondern es treten häufig Maxima oder Minima in mittleren Perioden auf (vgl. z. B. die Schmelzpunkte in der 3. oder 5. Hauptgruppe).

Das von den Gruppeneigenschaften abweichende Verhalten des Urans hat gewiß außer diesem Grund seine Ursache in der geringen Verschiedenheit der Energieniveaus der in Frage kommenden Valenzelektronen in der 5f- und 6d-Schale, sodaß bei diesem Element eine eindeutige Einordnung auf Grund der physikalischen Daten nicht gegeben ist. Das gleiche gilt jedoch *nicht* für das Thorium, wo sie noch eindeutig für die Gruppe IVb sprechen. Die chemischen Eigenschaften des Urans fordern aber sicherlich viel mehr eine Einordnung als Homologes von Cr-Mo-W als in eine „Aktinidengruppe", welche einer vorwiegenden Dreiwertigkeit zustrebt. Unserer Forderung nach *möglichster* (von *Schenk* bei der Zitierung im dritten Absatz weggelassen!) Vermeidung von Fehlschlüssen wird durch unsere Anordnung mit Th bis U in der Haupttabelle jedenfalls am besten Rechnung getragen. Auch viele weitere *chemische* Fehlschlußmöglichkeiten werden vermieden, wenn man an Stelle der physikalisch inkonsequenten Anordnung des Periodensystems nach *Schenk* unseren Vorschlag, welcher inzwischen auch ausführlicher beschrieben wurde[3], verwendet. Durch die Einordnung der Lanthaniden und Transurane in eine mit Gruppennummern versehene Nebentabelle kommen die periodischen Analogien deutlich genug zum Ausdruck, ohne zu Fehlschlüssen zu verleiten, womit dem von *Schenk* als besonderen Vorzug eines Systems genannten Punkt 1 Genüge geleistet ist. Das gleiche gilt für seinen Punkt 2, wobei die mangelnde Analogie Hf-Th nur ein Nachteil seines Systems ist. Schließlich ist Punkt 3 (Anordnung entsprechend dem Atombau) wegen der falschen Stellung des Thoriums nicht zuzustimmen.

So sehr auch Vereinfachungen, welche die großen Züge einer Gesetzmäßigkeit erkennen lassen, zum allgemeinen Verständnis beitragen und erwünscht sind, so sehr muß bei der engen Verquickung von Chemie und Physik in der Verwendung des Periodensystems darauf gesehen werden, solche Vereinfachungen nicht so weit zu treiben, daß sich Unklarheiten einschleichen, wie sie die Anordnung nach *Schenk* mit sich bringt.

---

[3] *E. Hayek*, Pyramide **2**, 9 (1952).

Der gleiche Vorwurf trifft allerdings die Anwendung des Begriffs „Aktinide“ auf die Elemente vor Uran, auf dem der Vorschlag von *Schenk* letzten Endes basiert. Hierauf wurde bereits in unserer vorigen Mitteilung hingewiesen.

Da das System *Schenks vor* unseren Mitteilungen über die Eigenschaften des Thoriums in der dritten Wertigkeitsstufe aufgestellt wurde, ist nicht zu erwarten, daß es diesen neuen Erkenntnissen Rechnung tragen kann, ebenso wie die Fassung des Aktinidenbegriffs bei dieser Kenntnis wohl anders gestaltet worden wäre.

Zur Kenntnis des Härtungsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen.

XXVI. Mitteilung: Über lineare und cyclische Mehrkernmethylenphenole.

Von

A. Zinke, R. Kretz, E. Leggewie und **K. Hössinger.**

Mitbearbeitet von **G. Hoffmann** und **P. Weber v. Ostwalden.**

Mikroanalysen: **E. Wiesenberger, M. Sobotka** und **R. Kretz.**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz.

Mit 5 Abbildungen.

(*Eingelangt am 7. Aug. 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.*)

Die grundlegende Arbeit *M. Koebners*[1] über den Aufbau der Phenoplaste klärte die Struktur der Novolake weitgehend auf. Die später von anderen Forschern bestätigten[2] Ergebnisse seiner Untersuchungen führten zur Auffassung, daß die Novolake Gemische von Verbindungen (IV), bestehend aus durch Methylenbrücken verknüpften Phenolkernen sind. *Koebner* ist es auch gelungen, einheitliche Vertreter dieser Körperklasse darzustellen, und zwar gelangte er vom p-Kresoldialkohol ausgehend bis zu einer Pentakernverbindung. Später hat auch *E. Ziegler*[3] durch Umsetzung von Phenolpseudohalogeniden mit Phenolen verschiedene Mehrkernverbindungen aufgebaut, jedoch sind systematische Versuche, die Glieder einer homologen Reihe dieser Gruppe möglichst vollständig zu erfassen und die Änderung ihrer physikalischen Eigenschaften zu ermitteln, unseres Wissens nicht mehr unternommen worden.

Zwei Gründe veranlaßten uns Versuche dieser Art durchzuführen: Zunächst schien uns die von *Koebner* benützte Ausgangssubstanz wenig geeignet

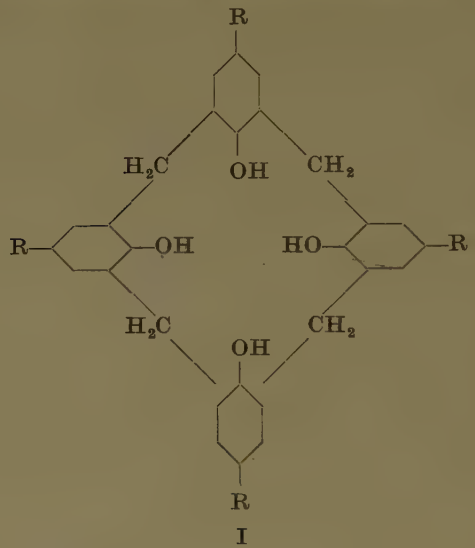
---

[1] Angew. Chem. **46**, 251 (1933).

[2] *A. Wanscheidt*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1900 (1936). — *N. J. L. Megson* und Mitarbeiter, J. Soc. Chem. Industry **49**, 251 (1930); **52**, 418, 420 (1933); **58**, 131 (1939); Trans. Far. Soc. **32**, 336 (1936).

[3] Mh. Chem. **78**, 334 (1947); **79**, 142 (1948); Österr. Chem.-Ztg. **49**, 92 (1948).

für die Zwecke von Forschungen der oben genannten Art, da p-Kresol z. T. Harze liefert, die schlechte Löslichkeit aufweisen; anderseits wurden wir durch die von *Zinke*[4] und seinen Mitarbeitern isolierten cyclischen Mehrkern-methylenphenolverbindungen (I) angeregt, systematisch das Studium einer homolgen Reihe von linear gebauten Modellen aufzugreifen.



I

a: R = —$C(CH_3)_3$ d: R = —$CH_2C_6H_4$
b: R = —C_6H_5 e: R = —$C(CH_3)_2CH_2CH_3$
c: R = —C_6H_{11} f: R = —$C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_3$

Die vermutlich cyclisch gebauten Härtungsprodukte entstehen, wie schon mehrfach beschrieben, beim Erhitzen von alkalihaltigen Resolen oder Phenolalkoholen in Leinöl oder inerten Lösungsmitteln. Sie sind sehr kristallisationsfreudig, jedoch in organischen Mitteln im allgemeinen schwerlöslich und schmelzen bei Temp. über 300° bzw. zersetzen sich ohne zu schmelzen allmählich bei noch höheren Temp. Auch *J. B. Niederl*[5] schreibt den von ihm durch saure Kondensation aus Resorcin und Acetaldehyd bzw. höheren Aldehyden erhaltenen Produkten die Struktur von cyclischen Mehrkernverbindungen zu. Die Richtigkeit dieser Strukturauffassung ist aber bisher nicht erwiesen worden; alle unsere Versuche dieser Richtung brachten kein eindeutiges Ergebnis. Lediglich die Struktur eines cyclischen Mehrkernäthers den *Euler*[6] und seine Mitarbeiter isolierten, kann als einwandfrei gesichert gelten. Um nun wenigstens einen indirekten Beweis für die cyclische Struktur dieser Mehrkernverbindungen zu erhalten, wollten wir die Möglichkeit eines Vergleiches ihrer Eigenschaften und ihres Verhaltens mit jenen von Mehrkernverbindungen schaffen, deren linearer Bau einwandfrei feststeht.

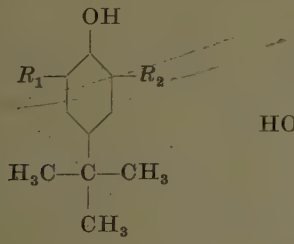
Als Modellsubstanz wählten wir das p-tert. Butylphenol, denn einerseits wurde ausgehend von dieser Verbindung die erste cyclische Mehrkern

[4] Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 264 (1944).
[5] J. Amer. chem. Soc. **62**, 2512 (1936).
[6] Ark. Kem., Mineral. Geol. 14B, Nr. 30 (1941); Chem. Zbl. **1941** II, 273

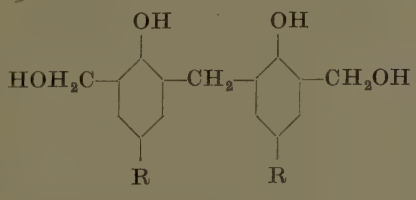
verbindung[4] gefunden, anderseits war zu erwarten, daß Mehrkernverbindungen dieses Phenols gute Löslichkeitseigenschaften aufweisen würden. Härtungsprodukte des p-tert. Butylphenoldialkohols haben sich ja als Modellsubstanzen sehr bewährt[7]. Der Härtungsvorgang wurde mit diesem Resolmodell eingehend studiert und der Versuch unternommen, einige der dabei auftretenden Reaktionsprodukte quantitativ zu erfassen. Von den erhaltenen Harzen wurde sowohl das Molekulargewicht bestimmt, wie auch durch Viskositätsmessungen der lineare Bau der Harze des Härtungstemperaturbereiches von 125 bis 160° erwiesen.

Für die Darstellung einheitlicher linearer Mehrkernverbindungen vom Typus IV kommen zwei Wege in Frage. Der eine besteht in der Umsetzung von Ein- bzw. Zweikernphenoldialkoholen (IIa, III) unter dem Einfluß von Salzsäure mit Phenolen bzw. eindeutig definierten Mehrkernverbindungen IV. Der andere, von *E. Ziegler*[3] angegebene, im Prinzip gleiche Weg, geht von den Phenolpseudohalogeniden der Alkohole IIa und III aus und führt durch Umsetzung dieser mit Phenolen bzw. Mehrkernverbindungen zum Ziel.

Die Zwei- und die Dreikernverbindung (IVa, IVb) ließen sich aus dem Rohprodukt der Einwirkung von Salzsäure auf ein Gemisch von p-tert. Butylphenol und Formalin gewinnen. Das durch Wasserdampfdestillation vom unveränderten p-tert. Butylphenol befreite Reaktionsprodukt wurde zunächst der Vakuumdestillation unterworfen und aus dem Destillat die Zweikernverbindung durch Umkristallisieren aus Äther-Wundbenzin erhalten. Erhitzt man vor dieser Aufarbeitung die Reaktionsmasse auf 250°, so läßt sich aus ihr die Dreikernverbindung isolieren, die anderseits auch durch Kondensation von IIa oder dessen Pseudochlorid mit p-tert. Butylphenol darstellbar ist. Die Gewinnung der vier- und höher-kernigen Verbindungen (IVc bis IVg) versuchten wir zunächst auf dem zweiten der oben angeführten Wege; wir konnten auch durch Umsetzung des Pseudochlorids von III mit p-tert. Butylphenol die Vierkernverbindung IVc erhalten.



II



III

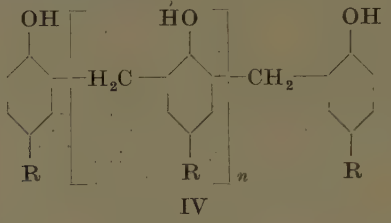
a: $R_1 = R_2 = -CH_2OH$
b: $R_1 = H$; $R_2 = -CH_2OH$

$R = -C(CH_3)_3$

Zur Gewinnung der höher-kernigen Verbindungen erwies sich jedoch

[7] *A. Zinke* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. 78, 317 (1947).

dieses Verfahren als nicht vorteilhaft. Deshalb setzten wir, wie im experimentellen Teil näher beschrieben wird, den p-tert. Butylphenoldialkohol IIa bzw. den Zweikerndialkohol III mit p-tert. Butylphenol bzw. der Zweikern- IVa oder der Dreikernverbindung IVb um. Auf diese Weise gelang die Darstellung der aus fünf, sechs, sieben und acht Phenolkernen bestehenden Verbindungen IVd bis IVg.



IV

a: $n = 0$ e: $n = 4$ $R = -C(CH_3)_3$
b: $n = 1$ f: $n = 5$
c: $n = 2$ g: $n = 6$
d: $n = 3$

Die Kristallisationsneigung sinkt von der Zweikern- zur Achtkernverbindung. Erstere kristallisiert in Plättchen (Abb. 1), die Dreikernverbindung in prismatischen Stäbchen, die höheren in zunehmend kleiner und feiner werdenden Nadeln (Abb. 2 und 3), die im polarisierten Lichte nur geringe Aufhellung geben.

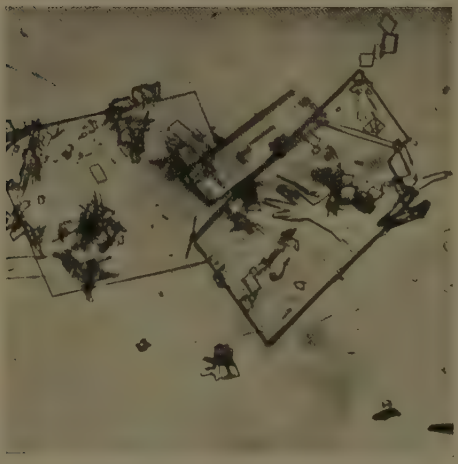


Abb. 1. (Verbindung IV a.)

Selbst die schon reinen Substanzen IVd bis IVg scheiden sich aus ihren Lösungen in einem Gemisch von Äther-Ligroin, in Toluol u. ä. zunächst gallertig ab. Eine Kristallisation dieser Verbindungen ist nur durch mehrtägiges Stehen dieser Gallerten im Trockenschrank bei einer Temp. von 50° zu erreichen. Die Substanz IVc hingegen geht schon bei längerem Verweilen ihrer Lösungen bei Zimmertemp. in Kristalle über. Die Ursache des gallertigen Abscheidens können einerseits Quellungserscheinungen sein, anderseits mag vielleicht die Behinderung der Molekülbeweglichkeit durch den räumlichen Bau eine Rolle spielen[8]. Mit Eisenchlorid geben sie *keine* Farbreaktionen.

[8] Siehe *N. J. L. Megson*, J. Soc. Chem. Industry **67**, 155 (1948).

Als Nebenprodukte der Darstellung der höherkernigen Substanzen wurden auch geringe Mengen sauerstoffreicherer Verbindungen erhalten. Vielleicht handelt es sich um Produkte, die Ätherbrücken besitzen[9]; wegen des Fehlens einer Eisenchloridreaktion ist das Vorhandensein von Methylolgruppen auszuschließen.

Abb. 2. (Verbindung IV d.)

Die bei den viskosimetrischen Untersuchungen erhaltenen Werte stimmen mit der Annahme eines linearen Baues dieser Verbindungen (IVb bis IVg) gut überein. Die Bestimmungen wurden in Dioxan bei einer Temp. von $20° \pm 0{,}1°$ mit dem *Ostwald*schen Viskosimeter durchgeführt. Es wurden 0,05 grundmolare Lösungen verwendet, da diese, wie *Ziegler* und Mitarbeiter[10] zeigten, den Forderungen des Viskositätsgesetzes von *Staudinger* gerecht werden. Nach *Staudinger*[11] errechnet sich für die Kettenverbindung mit dem Grundmolekül IVn der Gliederzahl 4 eine K_m-Konstante von $8{,}4 \times 10^{-4}$; die erhaltenen Werte nähern sich dieser Zahl. Wie Abb. 4 zeigt, steigt das η_{spez} in Übereinstimmung mit dem *Staudinger*schen Viskositätsgesetz linear an. Die Viskosität der Lösungen nimmt von der Dreikernverbindung zur Achtkernverbindung zu.

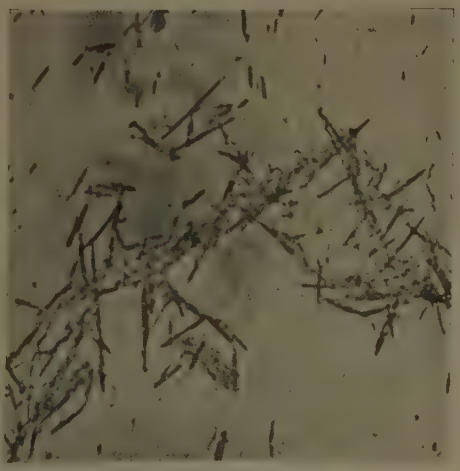


Abb. 3. (Verbindung IV f.)

Leider ist infolge der Schwerlöslichkeit der cyclischen Mehrkernverbindungen keine Möglichkeit gegeben, bei diesen viskosimetrische Messungen durchzuführen. Hingegen zeigt das Verhalten

[9] Siehe *R. Wegler*, Angew. Chem. **60**, 88 (1948); Chem. Ber. **82**, 327 (1949).

[10] Mh. Chem. **78**, 325 (1947).

[11] Siehe *Staudinger*, Die hochmolekularen organischen Verbindungen, Berlin 1932, S. 73.

der Vertreter der beiden Verbindungstypen beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen große Verschiedenheiten. Wie schon oben erwähnt, geben die cyclischen Mehrkernverbindungen Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte, die über 300° liegen. Hingegen schmelzen bzw. zersetzen sich die linearen Verbindungen bei wesentlich tieferen Temp., was aus Abb. 5 zu ersehen ist. Im Zusammenhang mit der eingangs dargelegten Problemstellung ist ein Vergleich der linearen Vierkernverbindung IVc mit der cyclisch gebauten Ia besonders interessant. Die Molekulargewichte der beiden Verbindungen sind fast gleich groß. Der Schmelzpunkt der letzteren liegt aber wesentlich höher als der des linearen Produktes, was wohl nur durch einen verschiedenen Bau der beiden Verbindungen bedingt sein kann.

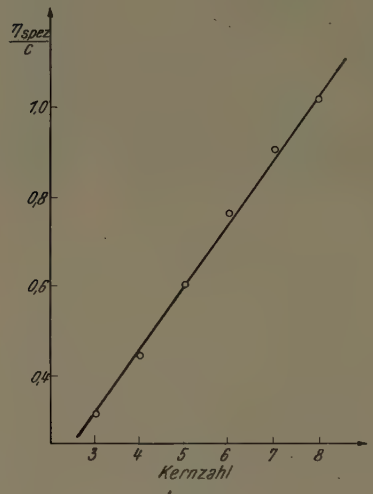


Abb. 4.

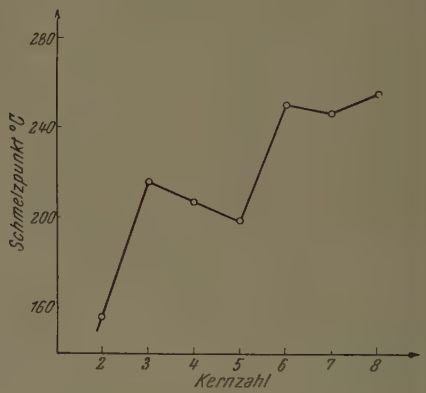


Abb. 5.

Durch Zusammenschmelzen eines Gemisches der Verbindungen IVa bis IVf, wobei IVa in verhältnismäßig größerer Menge zugegeben wurde, erhielten wir ein helles, sprödes, springhartes Harz, das als „synthetischer Novolak" bezeichnet werden kann. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen begann es bei 65° zu sintern, bei 90° zu einer trüben Flüssigkeit zusammenzuschmelzen, die sich bei 132° klärte; der Vorgang läßt sich wiederholen. Zwei zum Vergleich aus p-tert. Butylphenol, Formalin und Salzsäure dargestellte Novolake zeigten ähnliches Verhalten. Wir verglichen auch die Viskosität des synthetischen Produktes mit der dieser Harze und dehnten diese Versuche auch auf Fraktionen der beiden Novolake aus. Die erhaltenen Daten sind im experimentellen Teil zu finden. Aus ihnen geht ziemlich eindeutig hervor, daß die beiden Novolake wohl hauptsächlich niedermolekulare Verbindungen enthalten. Diese Auffassung wurde auch durch Molekulargewichtsbestimmungen erhärtet und steht in Übereinstimmung mit den Versuchsergebnissen anderer

Forscher[12]. Zur Gruppe der Novolake gehört auch das unter dem Namen „Beckazit 2000" bekannte Terpen-Phenolharz, dessen mittleres Molekulargewicht nicht höher als etwa 500 ist.

Die beiden oben beschriebenen, unter Verwendung von Salzsäure dargestellten Novolake unterscheiden sich vom „synthetischen Produkt" durch eine Gasblasenentwicklung beim Schmelzen im Röhrchen, sowie durch eine sehr deutliche Farbreaktion mit Eisenchlorid. Mit diesem Reagenz gibt letzteres keine Farbreaktion, die ersteren aber in alkohol. Lösung eine deutliche Grünfärbung. Dieses unterschiedliche Verhalten ist wohl darauf zurückzuführen, daß die beiden auf dem üblichen Wege durch saure Kondensation gewonnenen Novolake auch Methylol- und Ätherbrücken[9] enthalten.

Die als cyclische Verbindungen angesprochenen Härtungsprodukte wurden erstmalig, wie oben erwähnt, von *A. Zinke* und Mitarbeitern auf Grund einer Beobachtung *H. Hönels* aus p-tert. Butylphenol dargestellt und näher untersucht. Die Schwerlöslichkeit in organischen Mitteln und die leichte Bildung von Molekülverbindungen mit chlorhaltigen Lösungsmitteln ließen bei dieser aus p-tert. Butylphenol gewonnenen Verbindung eine Molekulargewichtsbestimmung nicht zu. Um diese Lücke zu schließen und um zu sehen, ob auch Resole von anderen Phenolen beim Erhitzen in Leinöl bzw. inerten Lösungsmitteln in Gegenwart von Alkali cyclische Mehrkernverbindungen liefern, haben wir auch Resole vom p-Phenyl-, p-Cyclohexyl-, p-Benzyl-, p-Amyl- und p-Octylphenol für die Fortführung unserer Versuche benützt. Ein Teil der erhaltenen Resultate dieser Versuche wurde schon in einer kurzen Mitteilung und in zusammenfassenden Berichten[13] bekanntgegeben. Alle oben angeführten Phenole liefern auf die schon beschriebene Art kristallisierte Substanzen vom Typus der cyclischen Mehrkernphenole (Ib bis If). Hingegen gelang es uns nicht, aus Resolen des o-Kresols und des Thymols (beide Phenole enthalten je eine reaktive o- und p-Stelle) kristallisierte Härtungsprodukte dieser Art zu bekommen.

Die kristallisierten Verbindungen Ib bis If sind ebenfalls schwerlöslich und zeigen hohe Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte. In ihrem Verhalten erinnern sie an die Resite. Die Schwerlöslichkeit und hohen Zersetzungspunkte sind ohne Zweifel auf ihre cyclische Struktur zurückzuführen. Man kann schließen, daß dieses Bauprinzip den Resiten zugrunde liegt. Die Tatsache, daß schon verhältnismäßig niedermolekulare Mehrkernverbindungen dieser Art Schwerlöslichkeit und Widerstands-

[12] *A. Wanscheidt*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1900 (1936).

[13] *A. Zinke, G. Zigeuner, K. Hössinger* und *G. Hoffmann*, Mh. Chem. **79**, 438 (1948). — *A. Zinke* und *E. Ziegler*, Wien. Chemiker-Ztg. **47**, 151 (1944). — *A. Zinke*, J. Appl. Chem. **1**, 257 (1951). — *A. Zinke* und *E. Ziegler*, Fette und Seifen **52**, 588 (1950).

fähigkeit zeigen, stützt die schon von *K. Hultsch*[14] ausgesprochene Vermutung, daß auch die Resite nicht aus den vielfach angenommenen Riesenmolekülen bestehen.

Vom cyclischen Vierkern aus Amylphenol (Ie) ließ sich ein schön kristallisiertes Acetat gewinnen. Die Löslichkeit der Verbindung aus dem Octylphenol (If) ist durch den großen aliphatischen Rest so erhöht, daß von ihr sowohl nach der Methode von *Rast* unter Verwendung von Kampfer, als auch nach der Methode von *Fromm* und *Friedrich*[15] in Naphthalin Molekulargewichtsbestimmungen durchgeführt werden konnten, deren Ergebnisse sehr gut mit dem berechneten Wert übereinstimmen. Damit ist wohl ohne Zweifel der Nachweis erbracht, daß die als cyclisch gebaut betrachteten Mehrkernverbindungen aus vier durch Methylenbrücken verknüpften Phenolbausteinen bestehen. Wenn auch bisher ein einwandfreier Nachweis ihrer cyclischen Struktur nicht erbracht werden konnte, so erscheint diese indirekt wohl dadurch bewiesen, daß sich die aus den gleichen Grundsubstanzen aufgebauten linearen Verbindungen in ihren Eigenschaften (Schmp., Zersp., Löslichkeit) wesentlich von den Vertretern der ersten Gruppe unterscheiden. Mit der cyclischen Struktur ist auch die Feststellung vereinbar, daß sich Ia nicht nur auf die schon früher beschriebene Art aus p-tert. Butylphenol gewinnen läßt, sie bildet sich auch, wie untenstehend gezeigt wird, unter gleichen Reaktionsbedingungen aus III, IIa, IIb, IVa und IVc.

Der eine von uns *(Zinke)* dankt herzlichst: Der Vianova-Kunstharzfabrik, Wien-Werndorf, für die Förderung der Forschungen und Herrn Dr. *K. Hultzsch*, Wiesbaden-Biebrich, für die Überlassung einiger Phenolpräparate.

Experimenteller Teil.

1. *2,2'-Dioxy-5,5'-ditert.-butyldiphenylmethandialkohol III.*

4,5 g p-tert. Butylphenol wurden mit 6 ml 37,5%igen Formalin und 14 ml 10%iger Natronlauge 4 Tage bei 50° kondensiert. Nach dem Abkühlen der Lösung fiel ein gelbes, viskoses, klebriges Harz aus, das in wenig Aceton gelöst und mit verd. Essigsäure angesäuert wurde. Die ausgeschiedene, teils ölige, teils halbfeste braune Masse wurde in Wasser gegossen, einige Male durchgewaschen und mit wenig Wundbenzin gut durchgeschüttelt, wobei das Lösungsmittel mehrmals erneuert wurde. Aus der Lösung schieden sich sechseckige Plättchen ab, die durch Umkristallisieren aus Äther-Wundbenzin gereinigt wurden. Schmp. 117 bis 118°; in Alkohol blaue Eisenchloridreaktion.

$C_{23}H_{32}O_4$. Ber. C 74,14, H 8,66, M = 372.
Gef. C 74,35, H 8,96, M = 352, 361[16].

---

[14] Kunststoffe **41**, 3 (1951).

[15] Angew. Chem. **39**, 824 (1926).

[16] Alle Molekulargewichtsbestimmungen wurden, wenn nicht anders vermerkt, nach *Fromm* und *Friedrich*[15] in Naphthalin durchgeführt.

2. *Pseudochlorid aus III.*

In eine Lösung von 5 g III in 30 ml Äther wurde unter Eiskühlung HCl-Gas eingeleitet. Man trocknet mit Natriumsulfat, schüttelt zur Entfärbung mit etwas Tierkohle und dunstet i. Vak. ein. Nadeln aus Petroläther; Schmp. 144°.

$C_{23}H_{30}O_2Cl_2$ (409,38). Ber. C 67,47, H 7,39, Cl 17,32.
Gef. C 67,90, H 7,55, Cl 17,05.

3. *2,2'-Dioxy-5,5'-ditert. butyldiphenylmethan IVa* (Abb. 1).

a) 15 g p-tert. Butylphenol, 1,3 ml 37,5%iges Formalin, 10 ml Wasser und 1 ml konz. Salzsäure wurden 5 Stdn. unter Rühren am Wasserbad kondensiert. Das farblose Öl verwandelte sich allmählich in eine weiße, viskose Masse, die in der Kälte erstarrte. Durch Wasserdampfdestillation vom überschüssigen Phenol befreit, lieferte die Vakuumdestillation bei 15 mm zwischen 190 bis 250° ein gelbliches Öl, das rasch erstarrte. Umkristallisation aus Äther-Wundbenzin gab rechteckige Platten oder schräge Prismen. Schmp. 156°.

$C_{21}H_{28}O_2$ (312). Ber. C 80,71, H 9,04.
Gef. C 81,01, H 9,04.

b) 10 g p-tert. Butylphenol, 1,3 ml 37,5%iges Formalin, 3 ml konz. Salzsäure, 20 ml Wasser wurden im Bombenrohr 5 bis 10 Min. auf 210° erhitzt. Es entstand ein braunes Öl, das nach der Wasserdampfdestillation in eine weiße, harte Masse überging. Die durch Umkristallisieren erhaltenen Kristalle erwiesen sich durch Schmp. und Mischschmp. identisch mit dem unter a) beschriebenen Produkt.

c) *IVa durch Kondensation von 2-Oxy-5-tert. butylbenzylalkohol (IIb) mit p-tert. Butylphenol.* Zur Darstellung des Benzylalkohols IIb wurden 15 g p-tert. Butylphenol, 40 ml 12%ige Natronlauge, 12 ml 37,5%iges Formalin 4 Tage bei 50° kondensiert. Das mit wenig Wasser gewaschene, dann mit 10%iger Essigsäure neutralisierte Natriumsalz gab ein helles Öl, das mit Wasser geschüttelt, bei einigem Stehen in der Kälte kristallin erstarrte. Umkristallisation aus Wasser lieferte weiße Nadeln. Schmp. 91 bis 92°; grüne Eisenchloridreaktion.

$C_{11}H_{16}O_2$ (180). Ber. C 73,30, H 8,95.
Gef. C 73,59; 73,61, H 8,98; 9,01.

3 g des so erhaltenen 2-Oxy-5-tert. butylbenzylalkohols (IIb) in 12 ml Alkohol wurden langsam zu einer auf dem Wasserbade kochenden Lösung von 6 g p-tert. Butylphenol in 25 ml Alkohol, 20 ml Wasser und 6 ml konz. Salzsäure zugetropft. Nach 5stünd. Kochen wurde das Reaktionsprodukt der Wasserdampfdestillation unterworfen. Umkristallisieren aus Äther-Wundbenzin gab Kristalle, die sich durch Schmp. und Mischschmp. identisch erwiesen mit dem oben erhaltenen IVa.

4. *Benzoat von IVa.*

0,5 g IVa wurden mit Benzoylchlorid und überschüssiger 10%iger Natronlauge geschüttelt. Das Rohprodukt wurde mit Aceton durchgeknetet, dann mit Natronlauge und Wasser gewaschen. Aus Aceton Kristalle mit dem Schmp. 187°.

$C_{35}H_{36}O_4$ (521). Ber. C 80,74, H 6,97.
Gef. C 80,74, H 7,00.

5. Dreikernverbindung IVb.

a) Zu einer kochenden Lösung von 7 g p-tert. Butylphenol, 20 ml Alkohol und 10 ml konz. Salzsäure wurden 3 g IIa, gelöst in 10 ml Alkohol, zugetropft. Nach 5stünd. Erhitzen wurde das überschüssige Phenol mit Wasserdampf abgeblasen, mit Petroläther-Wundbenzin angerieben, einige Zeit stehen gelassen und aus Äther-Wundbenzin oder wenig Benzol umkristallisiert; weiße Stäbchen Schmp. 216 bis 217°.

$C_{32}H_{42}O_3$. Ber. C 80,96, H 8,92, M = 474,66.
Gef. C 81,34; 81,05, H 9,00; 8,92, M = 480, 476, 469, 460[17].

b) 10 g Pseudochlorid aus IIa wurden mit 60 g p-tert. Butylphenol gut verrieben und 3 Stdn. bei einer Badtemp. von 130 bis 140° erhitzt. Die hellbraune Schmelze wurde in Wasser gegossen, vom überschüssigen Phenol befreit und die zurückbleibende rotbraune Masse mit Petroläther angerieben. Umkristallisieren aus Äther:Wundbenzin lieferte Nadeln, die in ihren Eigenschaften mit dem unter Punkt a) beschriebenen Produkt identisch waren.

c) 15 g p-tert. Butylphenol, 1,3 ml 37,5%iges Formalin, 10 ml Wasser, 1 ml konz. Salzsäure wurden am kochenden Wasserbade 5 Stdn. kondensiert. Die wachsartige Masse wurde langsam auf 250° erhitzt, wobei eine rotbraune Schmelze entstand, die beim Erkalten ein durchsichtiges Harz gab. Umkristallisieren aus Wundbenzin lieferte ebenfalls IV b.

Gef. C 81,31, H 9,09.

6. Acetat von IVb.

1 g IVb, 0,5 g entwässertes Natriumacetat, 7 ml Essigsäureanhydrid wurden 1 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Durch Eingießen in Wasser schied sich ein helles Harz ab, das mit wenig Petroläther angerieben wurde. Aus Petroläther Stäbchen mit dem Schmp. 122°.

$C_{38}H_{48}O_6$ (601). Ber. C 75,97, H 8,05.
Gef. C 75,90, H 7,85.

7. Dibromverbindung von IVb.

Zu 2,5 g der Dreikernverbindung IVb in 20 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde unter Kochen langsam eine 2%ige Lösung von Brom in CCl_4 zugetropft; die intensiv rotgefärbte Lösung wurde i. Vak. eingedunstet. Umkristallisieren aus Wundbenzin gab weiße Nadeln. Schmp. 178° u. Zers.

$C_{32}H_{40}O_3Br_2$ (632,48). Ber. C 60,76, H 6,38.
Gef. C 61,11, H 6,59.

8. Vierkernverbindung IVc.

a) 24 g p-tert. Butylphenol wurden in 50 ml Alkohol gelöst, mit 18 ml konz. Salzsäure versetzt und am kochenden Wasserbade tropfenweise 3,7 g III, gelöst in 25 ml Alkohol, zugegeben und das Reaktionsgemisch 11 Stdn. erhitzt. Nach der Wasserdampfdestillation wurde das getrocknete Reaktionsprodukt abwechselnd aus Benzol, Cyclohexan, Äther-Ligroin umkristallisiert; weiße Nadeln, Schmp. 206 bis 207°.

$C_{43}H_{56}O_4$. Ber. C 81,09, H 8,86, M = 637.
Gef. C 81,10; 80,89, H 9,07; 9,15, M = 612, 652, 603[17].

[17] In Dioxan.

b) 5 g Pseudochlorid aus III wurden mit 30 g trockenem p-tert. Butylphenol innig verrieben und 4 Stdn. erhitzt; Badtemp.: 130 bis 140°. Eingießen in Wasser, Abdampfen des überschüssigen p-tert. Butylphenols; Anreiben mit Petroläther-Wundbenzin sowie Umkristallisieren aus Äther-Ligroin gaben ebenfalls das unter Punkt a) erhaltene Produkt.

9. *Fünfkernverbindung IVd* (Abb. 2).

a) 12,5 g IVa in 130 ml Alkohol wurden mit 40 ml konz. Salzsäure versetzt und am siedenden Wasserbad 4,2 g IIa in 40 ml Alkohol zugetropft. Nach 20stünd. Kochen wurde etwas eingeengt und die in der Kälte ausfallende Verbindung nach dem Trocknen mit Benzol-n-Hexan (1 : 1) angerieben und aus Äther-Ligroin durch Stehenlassen bei 50° umkristallisiert; weiße Nadeln, Tauchschmp. 199 bis 201°.

$C_{54}H_{70}O_5$. Ber. C 81,16, H 8,83, M = 799.
Gef. C 81,52; 81,45, H 9,08; 8,86, M = 762, 760, 753[17].

b) 1 g Pseudochlorid von IIa wurde mit 3 g IVa innig verrieben und 3 Stdn. im Ölbade (140 bis 150°) kondensiert. Es resultierte eine sehr dunkelrotbraune Schmelze, die, wie unter Punkt a) aufgearbeitet wurde, aber erst nach sehr häufigem Umkristallisieren eine geringe Menge eines Produktes der unter a) beschriebenen Eigenschaften lieferte.

10. *Sechskernverbindung IVe.*

6,5 g IVa in 60 ml Alkohol und 15 ml konz. Salzsäure wurden mit 3,7 g III in 30 ml Alkohol 12 Stdn. gekocht und die nach dem teilweisen Eindunsten ausfallende Verbindung, wie unter 9a beschrieben, aufgearbeitet; weiße Nadeln, Tauchschmp. 250°.

$C_{65}H_{84}O_6$. Ber. C 81,21 H 8,81, M = 961.
Gef. C 81,00; 81,60, H 9,02; 8,99 M = 977[18].

11. *Siebenkernverbindung IVf* (Abb. 3).

4 g IVb in 80 ml Alkohol, 15 ml konz. Salzsäure mit 1 g IIa in 20 ml Alkohol 15 Stdn. kondensiert. Aufarbeitung wie unter 9a); weiße Nadeln, Tauchschmp. 246 bis 247°.

$C_{76}H_{98}O_7$. Ber. C 81,23, H 8,79, M = 1123.
Gef. C 81,30; 81,17, H 8,59; 8,93, M = 1076, 1071.

12. *Achtkernverbindung IVg.*

9,5 g IVb in 150 ml Alkohol, 20 ml konz. Salzsäure wurden mit 3,7 g III in 30 ml Alkohol 25 Stdn. kondensiert. Aufarbeitung wie unter 9a); kleine weiße Nadeln, Tauchschmp. 253 bis 256°.

$C_{87}H_{112}O_8$. Ber. C 81,25, H 8,79, M = 1285.
Gef. C 81,24, H 8,84, M = 1305[19], 1312[19].

---

[18] Mittelwert aus 3 Bestimmungen.
[19] Mikrobestimmung nach *Rast* im Kampfer.

13. *Viskosimetrische Bestimmungen.*

Verbindung	IV b	IV c	IV d	IV e	IV f	IV g	Mischprodukt
Ber. Mol.-Gew.	475	637	799	961	1123	1285	466[20]
$\eta_{spez} \times 10^2$	1,55	2,23	3,02	3,8	4,54	5,52	4,28
η_{spez}/c; $c = 0{,}05$	0,31	0,446	0,604	0,76	0,908	1,104	0,856
$K_m \times 10^4$	6,53	7,0	7,56	7,91	8,09	8,59	—

14. *„Synthetischer Novolak".*

Die Verbindungen IV b bis IV f wurden unter Zusatz einer größeren Menge IV a zum Schmelzen erhitzt. Es wurde ein glasiges, durchsichtiges Harz erhalten, das gepulvert im Schmelzpunktsröhrchen folgendes Verhalten zeigte: Nach schwachem Sintern bei 65°, das sich bei 76° wesentlich verstärkte, gab die Substanz bei 90° eine trübe Schmelze, die sich bei 132° klärte. Schmelzbereich[21]: 76 bis 132°. Mittlere Schmelztemp.: 104°.

15. *Novolak A aus p-tert. Butylphenol.*

15 g p-tert.Butylphenol, 6 ml Wasser, 3 ml konz. Salzsäure und 3 ml Formalin wurden 15 Stdn. am Wasserbade unter ständigem Rühren kondensiert. Die Reaktionsmasse wurde wasserdampfdestilliert und getrocknet. Ausbeute: 10,2 g eines noch schwach nach dem Ausgangsphenol riechenden Produktes. Es zeigt eine grüne Eisenchloridreaktion und entwickelt beim Erhitzen im Schmelzröhrchen bei der Schmelztemp. Gasblasen.

a) 5 g dieses Novolakes wurden in 20 ml Alkohol gelöst und mit 8 ml Wasser versetzt. Die so entstandene ölige Emulsion wurde absitzen gelassen und dekantiert: 0,5 g Fraktion A_1, weiterer Zusatz von 10 ml Wasser gab 4,0 g Fraktion A_2. Der Rest wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und gab 0,5 g der Fraktion A_3.

Präparat	A_{gesamt}	A_1	A_2	A_3
Schmelzbereich	132 bis 175°	150 bis 185°	138 bis 176°	80 bis 145°
Mittlere Schmelztemp.	154°	168°	157°	113°
Mol.-Gew.	404	421	—	—
c in g/l	8,094	8,088	8,094	8,11
$\eta_{spez} \times 10^2$	3,81	3,9	2,83	1,58
$\eta_{spez}/c \times 10^3$	4,71	4,82	3,5	1,95

b) Ein Teil des ursprünglichen Novolakes wurde schnell zum Schmelzen erhitzt. Das spröde durchsichtige Harz pulverisiert und fraktioniert: 2 g wurden in 10 ml Alkohol gelöst und mit 5 ml Wasser versetzt: 1,45 g Fraktion a_1; hierauf Zusatz von 4 ml Wasser: 0,45 g der Fraktion a_2; Restfraktion a_3: 0,1 g (durch Eindunsten).

[20] Gefundener Wert.

[21] Der Bereich erstreckt sich vom starken Sintern bis zur Ausbildung einer klaren durchsichtigen Schmelze.

Präparat	a_{gesamt}	a_1	a_2	a_3
Schmelzbereich	120 bis 170°	120 bis 185°	94 bis 155°	70 bis 130°
Mittlere Schmelztemp.	145°	153°	125°	100°
Mol.-Gew.	378	—	—	216
c i.g/l	8,106	8,11	8,118	8,104
$\eta_{spez} \times 10^2$	3,45	3,05	2,79	1,86
$\eta_{spez}/c \times 10^3$	4,26	3,76	3,44	2,3

16. *Novolak B aus p-tert. Butylphenol.*

a) 30 g p-tert. Butylphenol, 10 ml Wasser, 5 ml konz. Salzsäure, 7 ml Formalin wurden 18 Stdn. kondensiert. Aufarbeitung wie unter 15; Fraktionierung: 5 g Substanz gelöst in 20 ml Alkohol; Zugabe von 8 ml Wasser: 3,0 g Fraktion B_1; weitere Zugabe von 10 ml Wasser 1,9 g Fraktion B_2; 0,1 g Restfraktion B_3 (durch Eindunsten).

Präparat	B_{gesamt}	B_1	B_2	B_3
Schmelzbereich	125 bis 181°	125 bis 189°	110 bis 173°	70 bis 185°
Mittlere Schmelztemp.	153°	157°	142°	128°
c in g/l	8,128	8,118	8,104	8,088
$\eta_{spez} \times 10^2$	3,7	3,78	3,35	2,12
$\eta_{spez}/c \times 10^3$	4,55	4,66	4,13	2,62

b) Der Novolak B wurde zum Schmelzen gebracht; 5 g des wiedererstarrten Produktes in 15 ml Alkohol gelöst und mit 6 ml Wasser gefällt: 3,2 g Fraktion b_1; weiterer Zusatz von 5 ml Wasser: 1,6 g Fraktion b_2; 0,2 g Restfraktion b_3 (durch Eindunsten).

Präparat	b_{gesamt}	b_1	b_2	b_3
Schmelzbereich	135 bis 182°	125 bis 184°	100 bis 174°	75 bis 118°
Mittlere Schmelztemp.	159°	155°	137°	97°
c in g/l	8,11	8,11	8,104	8,114
$\eta_{spez} \times 10^2$	3,43	3,38	2,93	1,94
$\eta_{spez}/c \times 10^3$	4,23	4,17	3,59	2,39

17. a) *Cyclische Verbindung Ia aus IIa bzw. IIb bzw. III.*

Man verreibt je 2 g der Verbindungen IIa bzw. IIb oder III mit einer geringen Menge Natronlauge oder etwa 0,05 g Natriumacetat, härtet durch Erwärmen auf 120° vor und erhitzt dann die gepulverte glasige Reaktionsmasse in etwa 10 g Leinöl oder Paraffinöl bis auf 220 bis 230°. Die Aufarbeitung erfolgt, wie seinerzeit angegeben[4], durch Verdünnen mit Essigester oder Äther, Waschen der kristallinen Abscheidungen mit diesen Lösungsmitteln und Umkristallisieren aus Chloroform und Chlorbenzol-Alkohol. Die weißen Plättchen oder Stäbchen färben sich über 300° dunkel und zersetzen sich allmählich.

b) *Zur Darstellung der Verbindung Ia aus IVa bzw. IVc.*

2 g von IVa bzw. IVc werden zunächst mit Formalinlösung und Natronlauge bei 50° 2 bis 7 Tage stehen gelassen, dann das durch schwaches Ansäuern mit verd. Essigsäure abgeschiedene und mit wenig Wasser nicht alkalifrei gewaschene Produkt durch Erhitzen auf 120° vorgehärtet und das so erhaltene Harz, wie unter a) beschrieben, mit Leinöl bzw. Paraffinöl erhitzt und aufgearbeitet. Die so erhaltene kristallisierte Verbindung ist identisch mit der unter a) beschriebenen.

$C_{44}H_{56}O_4$ (648). Ber. C 81,43, H 8,70.
Gef. C 81,15, H 8,78 (aus IVa).
Gef. C 81,31, H 8,78 (aus IVc).

18. *Cyclische Verbindung Ib.*

10 g p-Oxydiphenyl wurden in 26 ml 3n NaOH mit etwas Methylalkohol in Lösung gebracht, dann 15,3 ml 35%ige Formalinlösung zugefügt und das Reaktionsgemisch 48 Stdn. bei 50° stehen gelassen. Die Flüssigkeit färbt sich rotbraun unter Abscheidung eines hellbraunen Niederschlages. Das mit stark verd. Salzsäure schwach angesäuerte und mit wenig Wasser gewaschene Produkt wird bei 130° vorgehärtet und dann wie früher mit der 3- bis 4fachen Menge Leinöl auf 220° erhitzt. Starkes Schäumen bei 170 bis 180°. Man verdünnt mit Äther, knetet die abgeschiedenen Kristalle mit angesäuertem Wasser durch, digeriert und wäscht mehrmals mit Aceton. Zur Reinigung extrahiert man den Rückstand mit Toluol und erhält so die Verbindung Ib in feinen weißen Nädelchen, die sich beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen bei 330 bis 360° bräunen, bei etwa 520 bis 540° stark dunkel färben, ohne zu schmelzen. In 10%iger NaOH sind sie in der Siedehitze auch nach Alkoholzusatz nicht löslich. Die Verbindung ist fast unlöslich in kaltem Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Toluol, wenig löslich in diesen Mitteln auch in der Siedehitze. Einigermaßen löslich ist sie in heißem Nitrobenzol. Zur Analyse wurde sie mehrmals aus Toluol umkristallisiert.

$C_{52}H_{40}O_4$ (728,31). Ber. C 85,67, H 5,42.
Gef. C 85,41, H 5,72.

19. *Cyclische Verbindung Ic.*

Aus p-Cyclohexylphenol erhält man nach der unter 18 angegebenen Vorschrift ein Reaktionsprodukt, das durch mehrmaliges Umkristallisieren aus siedendem Nitrobenzol gereinigt werden kann. (0,13 g Ic in 110 ml Nitrobenzol.) Die Verbindung ist auch in siedendem Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol kaum löslich. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen beginnt sie sich bei 330° zu bräunen, sintert unter Dunkelbraunfärbung bei etwa 388°, wird bei 430° schwarzbraun und erweicht u. Zers.

$C_{52}H_{64}O_4$ (753). Ber. C 82,93, H 8,57.
Gef. C 82,62, H 8,52.

20. *Cyclische Verbindung Id.*

Analog wie die vorhergehenden Verbindungen Ib, Ic, läßt sich auch aus dem nach *Th. Zincke*[22] gewonnenen p-Benzylphenol die cyclische Verbindung Id

[22] *Th. Zincke*, Liebigs Ann. Chem. **334**, 373 (1904).

darstellen. Durch Umkristallisieren aus Benzol unter Zufügen von Alkohol oder Petroläther erhält man sie in langen weißen Nadeln, die in den tiefer siedenden Mitteln, wie Alkohol, Azeton, Äther, Ligroin und auch in Eisessig unlöslich sind, sich aber in Chloroform, heißem Benzol, Toluol und Nitrobenzol ziemlich lösen. Diese verhältnismäßig bessere Löslichkeit in aromatischen Kohlenwasserstoffen ist offenbar durch das Vorhandensein der Benzylreste bedingt. Die reine Verbindung bräunt sich beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen ab 300° und färbt sich ab 500 bis 540° ohne weitere sichtbare Veränderung stark dunkel.

$C_{56}H_{48}O_4$ (784). Ber. C 85,68, H 6,16.
Gef. C 85,46, H 6,22.

21. *Cyclische Verbindung Ie.*

Auf analogem Wege läßt sich auch die Verbindung Ie gewinnen. Reaktionsansatz: 50 g reines p-tert. Amylphenol, 50 ml 3 n NaOH, 47 g 35%iges Formalin. Durch Erhitzen von 20 g wie oben vorgehärtetem Kondensationsprodukt mit 80 g Leinöl, Abscheiden mit Essigester, erhält man ein kristallisiertes Reaktionsprodukt, das man zur Reinigung mehrmals aus Benzol unter Zusatz von Alkohol umkristallisiert. Weiße Plättchen, die sich bei etwa 280° dunkel färben und einen Tauchschmp. von 356° zeigen.

$C_{48}H_{64}O_4$ (705). Ber. C 81,77, H 9,15.
Gef. C 81,59, H 9,35.

Durch 5stünd. Erhitzen von 2 g der reinen Verbindung Ie mit 60 g Essigsäureanhydrid und einigen Tropfen konz. Schwefelsäure auf 100° entsteht zunächst eine dunkelrote Lösung, aus der die Acetylverbindung zum Teil schon in der Hitze ausfällt. Zur Reinigung kristallisiert man aus Dioxan unter Zusatz von Wasser um. Die Substanz zeigt einen Tauchschmp. von 320°.

$C_{56}H_{72}O_8$ (873). Ber. C 77,03, H 8,31.
Gef. C 77,32, H 8,48.

22. *Cyclische Verbindung If.*

Auch diese Verbindung wurde, wie oben angegeben, gewonnen. Reaktionsansatz: 10 g Octylphenol, 10 ml 3 n NaOH, 9,7 g 35%ige Formalinlösung; Reaktionsmischung 45 Stdn. bei 50° stehen lassen, dann mit 25%iger Essigsäure zerlegen und ausgeschiedenes, wenig mit Wasser gewaschenes Öl bei 120° vorhärten. Das erhaltene Harz wie früher weiterverarbeiten und das Reaktionsprodukt mehrmals aus Benzol unter Zusatz von Alkohol umkristallisieren; weiße Nadeln; Tauchschmp. ungef. 333°. Die Löslichkeit dieser cyclischen Verbindung (If) ist besser als die der früher beschriebenen Ia bis Ie.

$C_{60}H_{88}O_4$ (873). Ber. C 82,51, H 10,15.
Gef. C 82,36, H 10,00, M = 879[23], 873[24].

---

[23] Mittel aus 15 Bestimmungen nach *Fromm* und *Friedrich*.
[24] Mittel aus zwei Bestimmungen nach *Rast* in Kampfer.

Zur Deutung des Molekülspektrums von Cyclopentan.

Von

H. Tschamler und H. Voetter.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien und dem Institut für Verfahrenstechnik der Technischen Hochschule Wien.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 18. Juni 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

Da sich bei den verschiedenen Autoren[1–5] die Frequenzzuordnungen in wesentlichen Punkten unterscheiden, soll versucht werden, eine Klärung dieses Problems herbeizuführen.

I. Experimentelle Ergebnisse.

A. Die *Raman*spektren von Cyclopentan und Cyclodeuteropentan.

In Tabelle 1 sind der Reihe nach die Ergebnisse der *Raman*aufnahmen des C_5H_{10} von *K. W. F. Kohlrausch* und *R. Seka*[6] (ergänzt von *A. W. Reitz*[7]), *E. J. Rosenbaum* und *H. F. Jacobson*[8], *M. R. Fenske*, *W. G. Braun*, *R. V. Wiegand*, *D. Quiggle*, *R. H. McCormick* und *D. H. Rank*[9] und von *F. A. Miller* und *R. G. Inskeep*[3] angeführt; das *Raman*spektrum des C_5D_{10} stammt von letztgenannten Autoren[3].

---

[1] *J. G. Aston*, *S. C. Schumann*, *H. L. Fink* und *P. M. Doty*, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2029 (1941).

[2] *J. E. Kilpatrick*, *K. S. Pitzer* und *R. Spitzer*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2483 (1947).

[3] *F. A. Miller* und *R. G. Inskeep*, J. chem. Physics **18**, 1519 (1950).

[4] *Landolt-Börnstein*, Zahlenwerte und Funktionen, Bd. I/2, S. 224 und 289, 1951. (Bearbeiter *R. Mecke* und Mitarbeiter.)

[5] *H. Tschamler* und *H. Voetter*, Mh. Chem. **83**, 302 (1952).

[6] Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 729 (1936).

[7] Z. physik. Chem. (B) **33**, 179 (1936); **38**, 381 (1938).

[8] J. Amer. chem. Soc. **63**, 2841 (1941).

[9] Anal. Chem. **19**, 700 (1947).

Tabelle 1. Die *Raman*spektren von Cyclopentan und Cyclodeuteropentan (C_5D_{10}).

Cyclopentan C_5H_{10}														Cyclodeuteropentan C_5D_{10}		
K. u. *S.*[6]			*R.*[7]			*R.* u. *J.*[8]			*F.* et al.[9]			*M.* u. *I.*[3]			*M.* u. *I.*[3]		
cm^{-1}	I	ϱ	cm^{-1}	I	ϱ	cm^{-1}	I	ϱ	cm^{-1}	I	ϱ	cm^{-1}	I	ϱ	cm^{-1}	I	ϱ
165	0?														270	0?	
						207	0								778	1	0,88
285	1b		285	1b		288	1					283	0?		802	9	0,49
589	00														937	5b	0,93
									608	1					1021	1	
						712	0		717	1					1064	3b	
									834	3					1124	4b	0,60
886	9		886	9	0,08	888	10	p	889	39	0,12	886	9	0,25	2048	2	0,69
973	1/2		967	0											2108	8	0,42
1028	4b		1028	4b	1,00	1032	5	dp	1033	15	0,82	1030	5b	0,86	2130	2	
1102	1		1102	1	0,90							1104	1		2151	8	0,42
1216	1		1216	1	1,00				1208	4	0,8	1207	3sb		2214	6sb	0,87
1284	2		1283	2b	1,04	1298	1		1273	4	0,8	1283	2b		2304	2	0,73
1446	5		1446	4b	0,92	1448	5b	dp	1453	15	0,72	1453	4b	0,87			
1480	1		1479	1/2	dp	1482	1b		1481	5	0,5	1487	1	0,81			
2866	10		2866	10	0,26	2869	10	p				2868	10	0,30			
2898	4		2898	4		2901	4	dp				2904	4b	0,52			
2941	12b		2941	12	0,36	2943	7sb	dp				2944	10sb	0,46			
2964	10		2964	10		2970	6	dp				2966	9sb	0,43			

Auffallend und bemerkenswert ist, daß im *Raman*spektrum des C_5H_{10} zwischen 880 und 290 cm^{-1}, wenn überhaupt, *nur äußerst schwache Frequenzen* gefunden werden konnten.

B. Die Ultrarotspektren von Cyclopentan und Cyclodeuteropentan.

Die in Tabelle 2 zusammengestellten Frequenzen der Maxima der Absorptionsbanden stammen von *F. A. Miller* und *R. G. Inskeep*[3]. Dieselben Autoren haben auch Messungen für *gasförmiges* C_5H_{10} und C_5D_{10} durchgeführt; die Ergebnisse können jedoch nur beschränkt zu einer Diskussion herangezogen werden, weil erstens im wesentlichen nur eine 100-cm-Gaszelle mit 220 mm Dampfdruck von C_5H_{10} oder C_5D_{10} verwendet und zweitens auf eine präzise Bestimmung der Struktur der einzelnen Absorptionsbanden kein übermäßig großer Wert gelegt wurde.

Tabelle 2. Die Ultrarotspektren (3000 bis 400 cm^{-1}) von flüssigem Cyclopentan und Cyclodeuteropentan (C_5D_{10}).

Cyclopentan C_5H_{10}[3]		Cyclodeuteropentan C_5D_{10}[3]	
cm^{-1}	I	cm^{-1}	I
546	3	438	2
776	0	572	1
817	1	685	1
896	8	738	6
964	3	791	0
1033	1	943	1
1264	1b	997	1
1316	4	1064	6
1456	9	1111	1
2175	1	1155	3
2475	1	2125	10
2560	2	2220	10
2725	1	2283	2
2753	1		
2793	2		
2890	10		
2960	10		

II. Allgemeines.

Von grundsätzlicher Bedeutung ist, ob *Cyclopentan* einen *ebenen* bzw. *fast ebenen* (Symmetrie D_{5h} bzw. Pseudosymmetrie D_{5h}) oder einen *nicht ebenen* Ring (Symmetrie C_2) besitzt. Für einen *ebenen* oder zumindest *fast ebenen* Ring sprechen folgende Tatsachen: 1. *Elektronenbeugungs*versuche zeigen eine gute Übereinstimmung mit der Annahme

eines ebenen Ringes[10], 2. der C—C—C-Winkel in einem ebenen regelmäßigen Fünferring ist gegenüber dem normalen C—C—C-Winkel der n-Paraffine um nur 1° 25′ verändert, demnach der ebene Fünferring praktisch *spannungsfrei*, und 3. im *Raman*spektrum werden unterhalb 1400 cm^{-1} nur 6 bis 8 Linien (davon *eine einzige* polarisiert) gefunden (siehe Tabelle 1), durchaus im Einklang mit der Erwartung unter Annahme der Symmetrie D_{5h} (vgl. Tabelle 3).

In diesem Sinne dürften alle Frequenzzuordnungen, die einen *nicht ebenen* Ring der Symmetrie C_2 annehmen[2, 3], vor allem wegen ihrer Diskrepanz mit den experimentellen Ergebnissen des *Raman*effektes (bei Symmetrie C_2 sollten unterhalb 1400 cm^{-1} 24 Linien, davon 12 polarisiert, gefunden werden) auszuschließen sein.

Tabelle 3. Einordnung der Normalschwingungen des Cyclopentans nach Symmetrie D_{5h}.

Rassen (Auswahl) \ NS	C—C—C-Gerüst i. d. Ebene: Dehnung	C—C—C-Gerüst i. d. Ebene: Knick.	C—C—C-Gerüst a. d. Ebene: Knick.	H—C—H-Dehnung: antisym.	H—C—H-Dehnung: sym.	H—C—H-Knick.	H—C—C-Knick.: wagging	H—C—C-Knick.: twisting	H—C—C-Knick.: rocking
pA_1''/a	ν_1				ν_2	ν_3			
vA_1''/a								ν_4	
vA_2''/a							ν_5		
vA_2''/a				ν_6					ν_7
vE_1'/a	$\nu_{8,9}$				$\nu_{10,11}$	$\nu_{12,13}$	$\nu_{14,15}$		
dpE_1''/a				$\nu_{16,17}$				$\nu_{18,19}$	$\nu_{20,21}$
dpE_2'/a	$\nu_{22,23}$	$\nu_{24,25}$			$\nu_{26,27}$	$\nu_{28,29}$	$\nu_{30,31}$		
vE_2''/a			$\nu_{32,33}$	$\nu_{34,35}$				$\nu_{36,37}$	$\nu_{38,39}$

Tabelle 3 bringt die Einordnung der im allgemeinen Falle möglichen 39 Normalschwingungen (kurz: NS) des 15atomigen Moleküls *Cyclopentan* in die verschiedenen Rassen der Symmetrie D_{5h}. In diesem Falle sind erstens die NS der Rassen E_1', E_2', E_1'' und E_2'' zweifach entartet, zweitens die NS der Rassen A_1'', A_2' und E_2'' weder *Raman*- noch ultrarotaktiv und drittens gilt für die NS der Rassen A'_1, A''_2, E'_1, E''_1 und E'_2 das Alternativverbot.

Als *allgemeine* Richtlinie für eine Frequenzzuordnung beim *Cyclopentan* sind einerseits in Analogie zum *Cyclopropan*[11] bzw. *Cyclobutan*[12]

[10] *R. Wierl*, Ann. Physik 8, 521 (1931); **13**, 453 (1932). — *L. Pauling* und *L. O. Brockway*, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1223 (1937).

[11] *J. W. Linnett*, J. chem. Physics **6**, 692 (1938). — *G. Herzberg*, Molecular Spectra and Molecular Structure, Vol. II, S. 352. 1949.

[12] *T. P. Wilson*, J. chem. Physics **11**, 369 (1943). — *H. Pajenkamp*, Z. Elektrochem. **52**, 104 (1948).

und anderseits zu den *n-Paraffinen*[13] die C—H-Dehnfrequenzen im Spektralbereich zwischen 3000 und 2800 cm^{-1}, die H—C—H-Knickschwingungen zwischen 1500 und 1400 cm^{-1}, die H—C—C-Knickschwingungen zwischen 1350 und 800 cm^{-1} und die NS des Kohlenstoffgerüstes zwischen 1200 und 400 cm^{-1} zu erwarten.

Die verschiedenen bisher erschienenen *speziellen* Frequenzzuordnungen[1, 3, 4, 5] der NS im (sich überschneidenden) Spektralbereich zwischen 1350 und 400 cm^{-1} basieren im wesentlichen auf der Intensität der *Raman*- und Ultrarot-Frequenzen, auf dem Depolarisationsgrad der *Raman*linien und auf Analogieschlüssen zu Modellsubstanzen. Wir können einen Schritt weitergehen. Da von uns die Gleichungen für die Berechnung der *Gerüst*frequenzen des ebenen regulären Modells aus Kraftkonstanten und Wechselwirkungsgrößen aufgestellt wurden[14], soll zunächst für die *Gerüstschwingungen* diejenige Frequenzzuordnung als die wahrscheinlichste angesehen werden, die aus den vier Frequenzen die vernünftigsten Werte für die Kraftkonstanten und Wechselwirkungsgrößen liefert. Für die *C—H-Frequenzen* soll diejenige Frequenzzuordnung als zutreffend angesehen werden, die bei einem Vergleich C_5H_{10}/C_5D_{10} einerseits die *E. Teller-O. Redlich*sche Produktregel am besten erfüllt und anderseits den beobachteten Intensitäten analoger Frequenzen möglichst gut entspricht.

III. Spezieller Teil.

A. Die C—C—C-Gerüstfrequenzen.

Soweit uns bekannt ist, sind bisher fünf Frequenzzuordnungen versucht worden, die in den Spalten (1) bis (5) der Tabelle 4 zusammengestellt sind.

Von den vier zu erwartenden NS ν_1, $\nu_{8,9}$, $\nu_{22,23}$ und $\nu_{24,25}$ ist nur die vollsymmetrische Pulsationsschwingung ν_1 bei 886 cm^{-1} bisher völlig sichergestellt.

Tabelle 4. Frequenzzuordnungen für das Kohlenstoffgerüst des Cyclopentans nach der Symmetrie D_{5h}.

NS	Rasse (Auswahl)	*G. Aston*[1]	*F. A. Miller*[3]	*R. Mecke*[4]		*H. Tschamler*[5]	I	II	III
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)			
$\nu_{24,25}$	$^{dp}E_2'$	967	283	285	?	546?	589	283	589
ν_1	$^{p}A_1'$	886	886	886	886	886	886	886	886
$\nu_{8,9}$	$E_1'^{a}$	1050	545	1167	880	1030	1030	896	896
$\nu_{22,23}$	$^{dp}E_2'$	1216	1030	1216	1283	1207	1207	1030	1030

[13] *R. S. Rasmussen*, J. chem. Physics **16**, 712 (1948).
[14] *H. Voetter* und *H. Tschamler*, Mh. Chem. **83**, 835 (1952).

Im einzelnen erscheinen die Frequenzzuordnungen (1) bis (5) als mit folgenden Mängeln behaftet:

(1) *G. Aston:* 1. Die als C—C—C-Knickschwingung $\nu_{24,25}$ gedeutete Frequenz 967 cm^{-1} ist *höher* als die vollsymmetrische Pulsationsschwingung ν_1, während normalerweise die vollsym. Pulsationsschwingung stets die *niederste aller C—C—C-Dehnfrequenzen* ist und die C—C—C-Knickschwingungen bei noch wesentlich niedereren Frequenzen liegen.

2. Die Frequenz 1050 cm^{-1} (bei den anderen Autoren 1030 cm^{-1}) wird der C—C—C-Dehnfrequenz $\nu_{8,9}$ zugeordnet, findet sich aber im Ultrarotspektrum des *flüssigen* Cyclopentans mit nur *sehr geringer* Intensität und *fehlt* im Ultrarotspektrum des *gasförmigen* Cyclopentans (trotz Verwendung einer Gaszelle von 100 cm Länge und einem Dampfdruck von 220 mm des C_5H_{10}) *völlig*[3]. Da dieselbe Frequenz im *Raman*spektrum mittelstark auftritt und ohne Zweifel eine *Raman*-aktive NS darstellt, ist ihr Erscheinen im Ultrarotspektrum des *flüssigen* Cyclopentans wohl nur als ein Durchbruch der Auswahlregel im flüssigen Zustand anzusehen. Derselbe Effekt tritt auch bei C_5D_{10} auf; die schwach ultrarot-aktive Frequenz 947 cm^{-1} im *flüssigen* C_5D_{10} ist im Ultrarotspektrum des *gasförmigen* C_5D_{10} ebenfalls nicht vorhanden[3]. Da, wie später gezeigt wird, die der Raman-aktiven Frequenz 1030 cm^{-1} des C_5H_{10} entsprechende Linie im C_5D_{10} bei 937 cm^{-1} liegt, kommt die Frequenz 947 cm^{-1} im Ultrarotspektrum des flüssigen C_5D_{10} ebenfalls nur durch die Aufhebung des Auswahlverbotes im flüssigen Zustand zustande.

3. 1216 cm^{-1} als Dehnfrequenz $\nu_{22,23}$ erscheint für eine *C—C-Einfachbindung* als verhältnismäßig hoch.

(2) *F. A. Miller* und *R. G. Inskeep:*

1. Mangels eindeutig feststellbarer Ramanfrequenzen zwischen 800 und 300 cm^{-1} wird 283 cm^{-1} als $\nu_{24,25}$ angenommen. Diese äußerst niedere Lage einer „C—C—C-Knickschwingung in der Gerüstebene", die normalerweise im Spektralbereich zwischen 600 und 400 cm^{-1} liegt, ist nicht zu begründen.

2. Die Frequenz 545 cm^{-1} als C—C—C-Dehnfrequenz $\nu_{8,9}$ anzunehmen, steht im Widerspruch mit der allgemeingültigen Erfahrung, daß ν_1 stets die *niederste* aller auftretenden Dehnfrequenzen ist.

(3) *Landolt-Börnstein*, l. c. S. 224:

1. Für $\nu_{24,25}$ gilt dasselbe wie bei *F. A. Miller*, Punkt 1.

2. Die Zuordnung der Frequenz 1167 cm^{-1} zu $\nu_{8,9}$ läßt sich nicht überprüfen, da bei den neuesten Ultrarotmessungen keine Bande mit dieser Frequenz gefunden wird; außerdem gilt dasselbe wie bei *G. Aston*, Punkt 3.

3. Für $\nu_{22,23}$ gilt dasselbe wie bei *G. Aston*, Punkt 3.

(4) *Landolt-Börnstein*, l. c. S. 289:

1. 1283 cm^{-1} wäre als $\nu_{22,23}$ noch höher als bei *G. Aston* und bei der vorhergehenden Frequenzzuordnung und demnach noch unwahrscheinlicher.

(5) *H. Tschamler* und *H. Voetter:*

1. $\nu_{24,25}$ sollte *Raman*-aktiv sein, 546 cm^{-1} ist jedoch ultrarotaktiv; eine Erklärung für diese Abweichung von den Auswahlregeln kann nicht gegeben werden.

2. Für $\nu_{8,9}$ gilt dasselbe wie für *G. Aston*, Punkt 2.

3. Für $\nu_{22,23}$ gilt dasselbe wie für *G. Aston*, Punkt 3.

Es ist daher *keine einzige* der vorliegenden Frequenzzuordnungen weitgehend befriedigend. Um nun die angeführten Mängel zu beseitigen, wurden drei neue, nämlich die in Tabelle 4 mit I, II und III angeführte Frequenzzuordnungen versucht. Frequenzzuordnung I verwendet für $\nu_{24,25}$ die äußerst schwache *Raman*linie 589 cm^{-1} und ist sonst identisch mit der Zuordnung der Spalte (5) in Tabelle 4. Frequenzzuordnung II verwendet für $\nu_{8,9}$ die stark ultrarotaktive Bande 896 cm^{-1} und ist sonst identisch mit der Zuordnung der Spalte (2) in Tabelle 4. Frequenzzuordnung III schließlich verwendet 589 cm^{-1} für $\nu_{24,25}$ und ist sonst identisch mit Zuordnung II.

Diese Zuordnungen sollen nun auf ihre Wahrscheinlichkeit geprüft werden. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß man für *Cyclopentan* als ein regelmäßiges ebenes Fünfmassepunktsystem mit Hilfe eines entsprechenden Potentialansatzes die vier Gerüstfrequenzen aus der Valenzkraftkonstante k_1, der Valenzwinkelkraftkonstante k_2, der Wechselwirkung benachbarter Valenzen (k_{11}), benachbarter Winkel (k_{22}) und benachbarter Valenzen und Winkel (k_{12}) berechnen kann[14]. Es können nun aus den verschiedenen Frequenzzuordnungen (Tabelle 4) die Kraftkonstanten berechnet und durch Vergleich der erhaltenen Werte mit den von anderen ähnlichen Modellsubstanzen her bekannten Kraftkonstanten Rückschlüsse auf die wahrscheinlichste Frequenzzuordnung gezogen werden. Da vier eingesetzten Frequenzen fünf daraus zu berechnende Kraftkonstanten gegenüberstehen, kann zu jedem Wertequadrupel der Frequenzen eine einparametrige Mannigfaltigkeit von Kraftkonstanten gefunden werden. Die Valenzkraftkonstante k_1 besitzt bei gesättigten Kohlenwasserstoffen nur Werte zwischen 3,5 und $4{,}6 \cdot 10^5$ dyn/cm[15]; so daß man, wenn für k_1 Werte zwischen diesen Grenzen in die Frequenzgleichungen eingesetzt werden, die Kraftkonstanten k_2, k_{11}, k_{22} bzw. k_{12} berechnen kann. Da ferner bei gesättigten Kohlenwasserstoffen die k_2-Werte stets zwischen 0,6 und $1{,}2 \cdot 10^{-11}$ dyn . cm liegen[15] und die Wechselwirkungsgrößen k_{11}, k_{22} bzw. k_{12} zahlenmäßig gegenüber k_1 und k_2 klein sein sollen, wobei positives und negatives Vorzeichen möglich ist (Verstärkung oder Schwächung der Hauptvalenzkräfte), ist von den ver-

[15] *L. G. Bonner*, J. chem. Physics **15**, 293 (1947). — *Ch. O. Ahonen*, ibid. **14**, 625 (1946). — *D. A. Ramsay* und *G. B. B. M. Sutherland*, Proc. Roy. Soc. London (A) **190**, 245 (1947). — *P. Torkington*, J. chem. Physics **18**, 768 (1950).

schiedenen Frequenzzuordnungen diejenige als die wahrscheinlichste anzunehmen, welche die mit der Erfahrung am besten übereinstimmenden k_2-, k_{11}-, k_{22}- und k_{12}-Werte liefert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengestellt, wobei nur diejenigen der verwendeten k_1-Werte angeführt sind, mit denen sich solche Werte der anderen Kraftkonstanten ergeben, deren Größen den Erwartungswerten am besten entsprechen.

Tabelle 5. Die aus den verschiedenen Frequenzzuordnungen berechneten Werte der Kraftkonstanten.

Frequenzzuordnung	k_1 10^5 dyn/cm	k_2 10^{-11} dyn.cm	k_{11} 10^5 dyn/cm	k_{12} 10^{-3} dyn	k_{22} 10^{-11} dyn.cm
G. Aston (1)	4,30	7,05	0,20	1,75	2,25
	4,50	5,91	0,10	1,46	1,78
F. A. Miller und *R. G. Inskeep* (2)	3,80	— 1,44	0,45	0,62	— 1,07
	4,00	1,82	0,35	1,72	0,78
Landolt-Börnstein (3)	4,50	0,37	0,10	— 0,58	0,05
	4,60	0,90	0,05	— 0,37	0,40
H. Tschamler und *H. Voetter* (5)	4,50	0,15	0,10	— 0,15	— 0,45
	4,60	0,61	0,05	0,04	— 0,14
I	4,50	0,49	0,10	— 0,05	— 0,34
	4,60	0,92	0,05	0,13	— 0,05
II	4,00	— 0,60	0,35	0	— 0,51
	4,20	1,15	0,25	0,56	0,42
III	4,00	1,00	0,35	0,46	0
	4,20	2,23	0,25	0,84	0,65
n-Paraffine; Cyclohexan	3,5—4,6	0,6—1,2			

Die *G. Aston*sche Frequenzzuordnung (1) liefert wesentlich zu hohe k_2, k_{12}- und k_{22}-Werte.

Die *F. A. Miller*sche Frequenzzuordnung (2) ergibt vor allem viel zu große k_{12}-Werte.

Die von *Mecke* im *Landolt-Börnstein* vorgenommene Frequenzzuordnung (3) zeitigt nur für den höchsten zulässigen k_1-Wert von $4{,}6 \cdot 10^5$ dyn/cm auch für die anderen Kraftkonstanten befriedigende Ergebnisse.

Die Frequenzzuordnung (5) von *H. Tschamler* und *H. Voetter* liefert auch nur für $k_1 \simeq 4{,}6 \cdot 10^5$ dyn/cm mit der Erwartung übereinstimmende Werte; der k_2-Wert liegt dabei an seiner unteren Grenze.

Ebenso liefert Frequenzzuordnung I nur für $k_1 = 4{,}6 \cdot 10^5$ dyn/cm größenordnungsmäßig richtige Werte für die übrigen Kraftkonstanten.

Frequenzzuordnung II ergibt hohe k_{12}- und k_{22}-Werte.

Frequenzzuordnung III zeigt für $k_1 \simeq 3{,}95 \cdot 10^5$ dyn/cm das weitaus befriedigendste Ergebnis für die anderen Kraftkonstanten.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß für das ebene (oder fast ebene) reguläre Modell des *Cyclopentans* die Frequenzzuordnung III die wahrscheinlichste ist, daß aber auch die Frequenzzuordnungen (3) aus *Landolt-Börnstein*, (5) von *H. Tschamler* und *H. Voetter* und Frequenzzuordnung I möglich sind.

Berücksichtigt man dazu die vorher besprochenen Mängel der einzelnen Zuordnungen bezüglich Auswahl und Frequenzlage, so ist ohne Zweifel die Frequenzzuordnung III allen anderen überlegen.

Ihre Konsequenzen für *Cyclodeuteropentan* C_5D_{10} sind folgende: Die vollsymmetrische Pulsationsschwingung (*Raman*-aktiv, polarisiert) ν_1 liegt bei 802 cm^{-1} (Tabelle 1), die ultrarotaktive NS $\nu_{8,9}$ bei 738 cm^{-1} (Tabelle 2) und $\nu_{22,23}$, die *Raman*-aktive, depolarisierte NS bei 937 cm^{-1} (Tabelle 1). Diese Zuordnung erscheint im Lichte des Intensitätsvergleiches und der guten Erfüllung der Produktregel (siehe Tabelle 6) eindeutig.

Die für *Cyclopentan* als $\nu_{24,25}$ angenommene Frequenz 589 cm^{-1} sollte in Erfüllung der Produktregel (vgl. Tabelle 6) für C_5D_{10} bei ~ 490 cm^{-1} liegen, wurde im *Raman*spektrum von C_5D_{10} (Tabelle 1) jedoch nicht gefunden. Ob diese Frequenz im C_5D_{10} tatsächlich fehlt oder ob sie nur wegen ihrer zu erwartenden sehr geringen Intensität (589 cm^{-1} beim C_5H_{10} besitzt ja die Intensität 00) übersehen wurde, könnte nur eine präzise Neuvermessung dieses Spektralbereiches im Ramanspektrum ergeben. Daß diese „C—C—C-Knickschwingung in der Gerüstebene" $\nu_{24,25}$ um 600 cm^{-1} zu erwarten ist, wird übrigens durch das Vorliegen dieser Frequenz in diesem Spektralbereich bei den anderen gesättigten Fünferringen[5] (vgl. Abb. 1) und den Cyclopentylderivaten[16] sehr bekräftigt.

Die im Ramanspektrum des C_5H_{10} gefundenen Linien 283 cm^{-1} (bei C_5D_{10}: 270 cm^{-1}) und 207 cm^{-1} möchten wir ν_{32} und ν_{33} zuordnen, wobei auch diese Frequenzlagen für die „C—C—C-Knickschwingungen aus der Gerüstebene" durchaus in Übereinstimmung mit denen bei vier anderen gesättigten Fünferringen stehen (vgl. Abb. 1). Da bei streng gültiger Symmetrie D_{5h} $\nu_{32,33}$ Raman-verboten und ultrarotinaktiv ist, weist das Auftreten der beiden Frequenzen auf ein *nicht völlig ebenes* Kohlenstoffgerüst im C_5H_{10} hin (Pseudosymmetrie D_{5h}).

[16] *K. W. F. Kohlrausch, A. W. Reitz* und *W. Stockmair*, Z. physik. Chem. (B) **32**, 229 (1936).

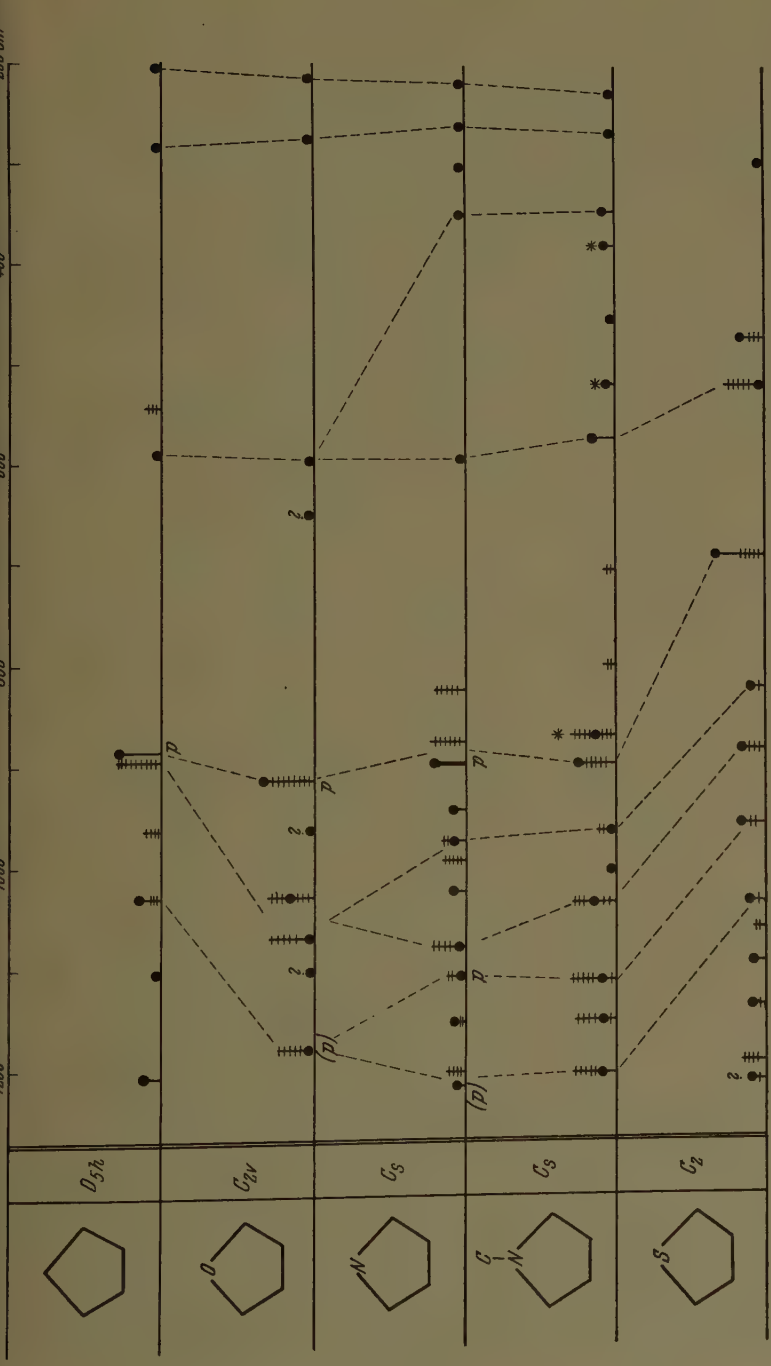


Abb. 1. Die Gerüstfrequenzen bei den gesättigten Fünferringen. (Die mit einem Stern versehenen Frequenzen beim N-Methylpyrrolidin sind auf Gerüstfrequenzen, hervorgerufen durch das C-Atom der CH_3-Gruppe, zurückzuführen.)

B. Die H—C—H- und H—C—C-Frequenzen.

1. Die H—C—H-Dehnfrequenzen.

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, sind im Ultrarotspektrum *zwei* und im *Raman*spektrum *drei* Frequenzen (davon *eine* polarisiert) im Spektralbereich von 3000 bis 2800 cm^{-1} zu erwarten.

Hiernach und mit Rücksicht auf die Bandenformen beim gasförmigen C_5H_{10}[3] werden die beiden im Ultrarotspektrum des flüssigen C_5H_{10} gefundenen Frequenzen 2960 und 2890 cm^{-1} den NS ν_6 bzw. $\nu_{10,11}$ zugeordnet. Die entsprechenden ultrarotaktiven NS im C_5D_{10} liegen völlig eindeutig bei 2220 und 2125 cm^{-1}.

Im Ramanspektrum des Cyclopentans ist offensichtlich durch *Fermi*-Resonanz mit $1453 \times 2 = 2906$ cm^{-1} eine Aufspaltung von ν_2 in die beiden stark polarisierten und gleich intensiven Linien 2944 und 2868 cm^{-1} eingetreten, so daß die tatsächliche Frequenzlage für ν_2 bei 2906 cm^{-1} anzunehmen ist. Bestärkt wird diese Annahme durch das gleichartige Verhalten bei C_5D_{10}, wo ebenfalls durch *Fermi*-Resonanz mit der zur Frequenz 1453 cm^{-1} bei C_5H_{10} analogen Linie $1064 \times 2 = 2128$ cm^{-1} eine Aufspaltung von ν_2 in die beiden stark polarisierten und gleich intensiven Linien 2151 und 2108 cm^{-1} anzunehmen ist (ν_2 liegt dann für C_5D_{10} bei 2121 cm^{-1}).

$\nu_{16,17}$ bzw. $\nu_{26,27}$ sind dann beim *Cyclopentan* den beiden Frequenzen 2966 und 2904 cm^{-1}, beim C_5D_{10} den Frequenzen 2214 und 2130 cm^{-1} zuzuordnen.

2. Die H—C—H-Knickschwingungen.

Nach Tabelle 3 sind im Ultrarotspektrum *eine* und im Ramanspektrum *zwei* Frequenzen (davon *eine* polarisiert) im Spektralbereich zwischen 1500 und 1400 cm^{-1} zu erwarten.

Im Ultrarotspektrum des *Cyclopentans* wird tatsächlich nur eine Frequenz bei 1456 cm^{-1} gefunden und ist daher eindeutig der NS $\nu_{12,13}$ zuzuordnen. Im C_5D_{10} könnte jedoch von vornherein hierfür die entsprechende Frequenz bei 1155 oder 1064 cm^{-1} angenommen werden. Für 1064 cm^{-1} als $\nu_{12,13}$ sprechen folgende triftige Gründe: 1. die wesentlich ähnlichere *Intensität* von 1064 cm^{-1} bei C_5D_{10} mit der Frequenz 1456 cm^{-1} bei C_5H_{10} und 2. die übereinstimmenden *Bandenformen* im Ultrarotspektrum des gasförmigen C_5H_{10} und C_5D_{10}.[3]

Im Ramanspektrum des *Cyclopentans* werden bei 1487 und 1453 cm^{-1} wohl zwei Linien gefunden, es sind aber beide Frequenzen depolarisiert. Da die symmetrische H—C—H-Knickschwingung als stark polarisierte *Raman*linie erfahrungsgemäß eine der leichtest zu identifizierenden NS ist, ferner die Frequenz 1487 cm^{-1} mit nur geringer Intensität auftritt, nehmen wir für ν_3 und $\nu_{28,29}$ *dieselbe* Frequenzlage bei 1453 cm^{-1} an, was den hohen Depolarisationsgrad dieser Frequenz bedingen würde;

1487 cm^{-1} wäre hiernach ein Kombinationston. Bekräftigt wird diese Annahme offenbar auch dadurch, daß 1. beim C_5D_{10} zwischen oder oberhalb der beiden Frequenzen 1124 und 1064 cm^{-1}, deren eine ohne Zweifel der Frequenz 1453 cm^{-1} beim C_5H_{10} entsprechen muß, keine schwache Linie gefunden wird und daß 2. die Kombinationsschwingung aus Gerüst-Dehn- und Knickschwingung: 589 + 896 = 1485 cm^{-1} (aktive Rasse E_2') die geforderte Frequenzlage besitzt. Dafür, daß ν_3 beim C_5D_{10} die Frequenz 1064 cm^{-1} ist, spricht, daß 1. die annähernd gleiche Frequenz im Ultrarotspektrum von C_5D_{10} der Frequenz 1456 cm^{-1} im C_5H_{10} entspricht, 2. daß die *Fermi*-Resonanz der Dehnfrequenz ν_2 offenbar ihre Entstehung von der *gleichen* NS im C_5H_{10} und C_5D_{10} herleitet und daß 3. mit 1064 cm^{-1} — als entsprechender Frequenz für 1453 cm^{-1} im C_5H_{10} — der für die Rasse A_1' zu erwartende Wert der Produktregel mit dieser Zuordnung gut übereinstimmt (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6. Frequenzzuordnung für Cyclopentan und Cyclodeuteropentan nach der Symmetrie D_{5h}.

Rasse	NS	C_5H_{10}		C_5D_{10}		Produktregel	
		cm^{-1}	I	cm^{-1}	I	$\pi_{theor.}$	$\pi_{exp.}$
A_1'	ν_1	886	9	802	9		
	ν_3	1453	4b	1064	3b	2,00	2,06
	ν_2	2906	10	2129	8		
A_2''	ν_7	964	3	685	1	1,87	1,88
	ν_6	2960	10	2220	10		
E_1'	$\nu_{8,9}$	896	8	738	6		
	$\nu_{14,15}$	1316	4	1155	3	2,64	2,58
	$\nu_{12,13}$	1456	9	1064	6		
	$\nu_{10,11}$	2890	10	2125	10		
E_1''	$\nu_{20,21}$	1104	1	778	1		
	$\nu_{18,19}$	1207	3sb	937	5b	2,44	2,45
	$\nu_{16,17}$	2966	9sb	2214	6sb		
E_2'	$\nu_{24,25}$	589	00	(~ 490)			
	$\nu_{22,23}$	1030	5b	937	5b		
	$\nu_{30,31}$	1283	2b	1124	4b	2,83	(2,83)
	$\nu_{28,29}$	1453	4b	1064	3b		
	$\nu_{26,27}$	2904	4b	2130	2		

3. Die H—C—C-Knickschwingungen.

Nach Tabelle 3 sind zu erwarten: a) von den „*wagging*"-Frequenzen *eine* im Ultrarotspektrum und *eine* im *Raman*spektrum zwischen 1350 und 1200 cm^{-1}, b) von den „*twisting*"-Frequenzen nur *eine* Linie im *Raman*spektrum im Spektralbereich zwischen 1250 und 1100 cm^{-1} und

c) von den „*rocking*"-Frequenzen *eine* im Ultrarotspektrum und *eine* im *Raman*spektrum zwischen 1100 und 800 cm^{-1}.

Es werden daher die beiden Frequenzen 1316 und 964 cm^{-1} im Ultrarotspektrum des *Cyclopentans* den NS $\nu_{14,15}$ bzw. ν_7 zugeordnet. Die entsprechenden Frequenzen im C_5D_{10} sind dann 1155 und 685 cm^{-1}, eine Zuordnung, die 1. die *Intensitäten* der Frequenzen, 2. die für 1316 cm^{-1} bei gasförmigem C_5H_{10} und für 1155 cm^{-1} bei gasförmigem C_5D_{10} gleichen *Bandenformen*[3] berücksichtigt und 3. die *Produktregel* für die ultrarotaktiven Rassen A_2'' und E_1' gut erfüllt (vgl. Tabelle 6).

Den *drei* im *Raman*spektrum von C_5H_{10} zu erwartenden H—C—C-Knickschwingungen $\nu_{30,31}$, $\nu_{18,19}$ und $\nu_{20,21}$ sind völlig eindeutig die Frequenzen 1283, 1207 und 1104 cm^{-1} zuzuordnen. Die entsprechenden *Raman*linien im Spektrum von C_5D_{10} liegen bei 1124, 937 und 778 cm^{-1}. Die Zuordnung der beiden letztgenannten Frequenzen wird durch die sehr gute Erfüllung der *Produktregel* der Rasse E_1'' bestätigt (siehe Tabelle 6). Daß die NS $\nu_{30,31}$ mit 1283 cm^{-1} bei C_5H_{10} der Frequenz 1124 cm^{-1} bei C_5D_{10} entspricht, findet offenbar eine Stütze darin, daß auch bei der ultrarotaktiven Rasse E_1' $\nu_{14,15}$ bei C_5D_{10} im Vergleich zu $\nu_{12,13}$ die höhere Frequenz zukommt, ein Ergebnis, das sich nun ebenso für die *Raman*-aktive Rasse E_2' zwanglos für C_5D_{10} zwischen $\nu_{30,31}$ und $\nu_{28,29}$ ergibt.

C. Oberton- und Kombinationsschwingungen.

Nicht berücksichtigt wurden bei der besprochenen Frequenzzuordnung einerseits die *Raman*linien 1021, 2048 und 2304 cm^{-1} bei C_5D_{10} und ander-

Tabelle 7. Oberton- und Kombinationsschwingungen.

Cyclopentan				Cyclodeuteropentan (C_5D_{10})			
cm^{-1}	I	Zuordnung	akt. Rasse	cm^{-1}	I	Zuordnung	akt. Rasse
Ultrarot				Raman			
546	3	?		1021	1	$2\,\nu_{24,25} \sim 1020$	A_1'
776	0	—		2048	2	$\nu_{18,19} + \nu_{30,31} = 2061$	A_1', E_2' E_1''
817	1	$\nu_{20,21} - \nu_{32} = 821$	A_2''	2304	2	$2\,\nu_{14,15} = 2310$	$A_1'; E_2'$
1264	1	—					
2175	1	$\nu_{8,9} + \nu_{30,31} = 2179$	E_1'				
		$\nu_7 + \nu_{18,19} = 2171$	E_1'				
2475	1	$\nu_{22,23} + \nu_{28,29} = 2483$	E_1'				
		$\nu_3 + \nu_{22,23} = 2483$	E_1'				
2560	2	$2\,\nu_{30,31} = 2566$	E_1'				
		$\nu_{12,13} + \nu_{20,21} = 2560$	A_2''				
2725	1	$\nu_{28,29} + \nu_{30,31} = 2736$	E_1'				
2753	1	$\nu_7 + 2\nu_{8,9} = 2756$	A_2''				
2793	2	$\nu_1 + \nu_{14,15} + \nu_{24,25} = 2791$	E_1'				
				Ultrarot			
				438	2	?	
				572	1	—	
				791	0	$\nu_{28,29} - \nu_{32} = 794$	A_2''
				997	1	$\nu_{10,11} - \nu_{30,31} = 1001$	E_1'
				1111	1	—	
				2283	2	$\nu_{14,15} + \nu_{30,31} = 2279$	E_1'

seits die Ultrarotfrequenzen 546, 776, 817, 1264, 2175, 2475, 2560, 2725, 2753 und 2793 cm^{-1} bei C_5H_{10} und 438, 572, 791, 997, 1111 und 2283 cm^{-1} bei C_5D_{10}. Es sei bemerkt, daß diese Frequenzen nur sehr geringe Intensität besitzen und daher besonders die Frequenzangaben für die Bandenmaxima mit einer größeren Unsicherheit behaftet sind. Eine Ausnahme bildet nur die ultrarotaktive Frequenz 546 cm^{-1} bei C_5H_{10} (438 cm^{-1} bei C_5D_{10}), die sich aus den aktiven NS nicht kombinieren läßt und daher aus einer Kombination verbotener NS allein oder verbotener mit erlaubten NS entstanden sein sollte. Eine versuchsweise Deutung der anderen oben angeführten Frequenzen ist in Tabelle 7 zusammengestellt.

D. Die Molwärme von Cyclopentan.

Nimmt man zu den oben diskutierten aktiven NS für die inaktiven NS die Werte $\nu_4 \sim 1150\ cm^{-1}$, $\nu'_5 \sim 1250\ cm^{-1}$, $\nu_{34,35} \sim 2950\ cm^{-1}$, $\nu_{36,37} \sim \sim 1150\ cm^{-1}$ und $\nu_{38,39} \sim 1000\ cm^{-1}$ an, so kann man mit Hilfe der statistischen Thermodynamik die Molwärme C_p berechnen[3] und mit den experimentell gefundenen Werten von C_p vergleichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Tabelle 8. Berechnete (*) und experimentelle C_p-Werte von Cyclopentan für den festen und gasförmigen Zustand.

Molwärmen (cal)				
fest			gasförmig	
56° K	100° K	140° K	353° K	539° K
8,34*	14,32*	21,49*	24,38*	38,92*
8,55	14,40	21,60	24,42	38,63

Somit ergibt sich sowohl für den festen als auch den gasförmigen Zustand eine hinreichende Übereinstimmung in den $C_{p(ber)}$- und $C_{p(exp)}$-Werten.

E. Die Entropie.

Einen direkten Vergleich der statistisch berechneten Entropie des *Cyclopentans* für die Symmetrien C_1 und C_s ($S_{(C_1,\ C_s)}$), C_2 und C_{2v} ($S_{(C_2,\ C_{2v})}$) bzw. D_{5h} ($S_{D_{5h}}$) mit den aus kalorimetrischen Messungen erhaltenen Entropiewerten (S_{exp}) bringt Tabelle 9.

Auf dem Befund der Differenz von $\sim 5{,}4$ Cl. zwischen S_{exp} und $S_{D_{5h}}$ basiert die Ansicht verschiedener Autoren[1, 2], daß *Cyclopentan* ein *nichtebenes* Kohlenstoffgerüst besitzt, jedoch offensichtlich im Widerspruch zu den Ergebnissen der Elektronenbeugungsversuche und unserer Deutung des Molekülspektrums, die stark für ein zumindest *fast ebenes* Kohlenstoffgerüst sprechen.

Tabelle 9. Berechnete und kalorimetrisch gemessene Entropie-Werte (in Clausius) für gasförmiges Cyclopentan.

Entropie	260° K	298° K
$S_{\text{Transl.} + \text{Rot.}}$	62,73	63,82
$S_{\text{Schwingung}}$	3,98	5,41
$S_{(C_1, C_s)}$	66,71	69,23
$S_{(C_2, C_{2v})}$	65,33	67,85
$S_{(D_{5h})}$	62,14	64,66
S_{exp}	67,60	70,06

Es sei bemerkt, daß die Annahme noch niederer Frequenzen für $\nu_{32, 33}$ als 283 und 207 cm^{-1} zwar den Entropieanteil $S_{\text{Schwingung}}$ erhöhen würde und damit die Differenz zwischen S_{exp} und $S_{D_{5h}}$ verringert oder sogar beseitigt werden könnte, dies aber zwangsweise zu einer Diskrepanz bei den Molwärmen führen würde.

Als Ergebnis der gesamten Diskussion möchten wir für *Cyclopentan* ein *weitgehend ebenes Kohlenstoffgerüst* vorschlagen, in dem Sinne, daß der Übergang von der strengen Symmetrie D_{5h} zur Pseudosymmetrie D_{5h} sich spektral nur im schwachen Auftreten einzelner Linien, sonst aber nicht bemerkbar macht, hingegen sich bei der Entropie in vollem Ausmaß auswirkt.

Einer von uns *(H. Tschamler)* möchte besonders Herrn Prof. Dr. *R. Mecke*, Vorstand des Phys.-chem. Institutes der Universität Freiburg/Breisgau, für die liebenswürdige Aufnahme in seinem Institut und für wertvolle Diskussionen seinen ergebensten Dank sagen.

Zusammenfassung.

Die Deutung des Molekülspektrums von *Cyclopentan* ist unter der Voraussetzung eines *fast ebenen* Kohlenstoffgerüstes (Pseudosymmetrie D_{5h}) mit Rücksicht auf die Auswahlregeln, Kraftkonstanten, Wechselwirkungsgrößen, Analogiebetrachtungen zu anderen gesättigten Fünferringen, weiters im Vergleich zu C_5D_{10} in Bezug auf die Intensitäten, die Bandenformen im gasförmigen Zustand und die Erfüllung der Produktregel ohne innere Widersprüche möglich.

Während die aus den Normalschwingungen berechneten Molwärmen mit den experimentell bestimmten hinreichend übereinstimmen, tritt zwischen den berechneten und experimentell bestimmten Entropiewerten eine beachtliche Differenz auf. Als Erklärung hierfür wird angenommen, daß sich eine kleine Abweichung von einem *ebenen* Kohlenstoffgerüst spektral fast nicht bemerkbar macht, sich hingegen bei der Entropie in vollem Ausmaß auswirkt.

Strukturuntersuchungen an Disiliziden*.

Von

H. Nowotny, R. Kieffer und H. Schachner.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien und dem Metallwerk Plansee G. m. b. H. in Reutte, Tirol.

Mit 4 Abbildungen.

(Eingelangt am 22. Juli 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

Den Siliziden der Übergangsmetalle, besonders der 4., 5. und 6. Gruppe, wird heute wegen mancher auffallender Eigenschaften in bezug auf Härte und Zunderfestigkeit erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt[1]. Ein besonders günstiges Verhalten zeigen die Disilizide, wie ausführliche Untersuchungen in den Systemen von Mo—Si[2] und W—Si[3] bewiesen haben.

Ähnlich wie bei den Hartstoffphasen der Karbide[4] interessiert wegen der praktischen Verwendung derartiger Silizide der Aufbau von zwei- und mehrkomponentigen Disiliziden. Es wurden daher die Disilizid-Schnitte in den Systemen: Cr—Mo—Si, Cr—W—Si, Mo—W—Si, Ti—Mo—Si, Ti—W—Si sowie Ti—Mo—W—Si untersucht.

Die Frage nach dem Aufbau ist aber auch vom kristallchemischen Standpunkt reizvoll, handelt es sich doch bei den Gittern von $Mo(W)Si_2$, $ZrSi_2$ bzw. $TiSi_2$ um eine einheitliche Strukturklasse, wie von *H. J. Wallbaum*[5] gezeigt wurde.

---

* Vorgetragen im Symposium „De re metallica", Reutte, Tirol, 22. bis 26. Juni 1952.

[1] *R. Kieffer, P. Schwarzkopf* unter Mitarbeit von *F. Benesovsky* und *E. Leszynski*, „Hartstoffe und Hartmetalle", Springer-Verlag Wien, demnächst.

[2] *R. Kieffer* und *E. Cerwenka*, Z. Metallkunde **43**, 101 (1952).

[3] *R. Kieffer, F. Benesovsky* und *E. Gallistl*, Z. Metallkunde **43**, 284 (1952). Untersuchungen über das System Ta—Si sind im Gange.

[4] *H. Nowotny* und *R. Kieffer*, Z. Metallforschg. **2**, 257 (1947). — *H. Nowotny, R. Kieffer* und *O. Knotek*, Berg- u. Hüttenmänn. Mh. **96**, 6 (1951).

[5] *H. J. Wallbaum*, Z. Metallkunde **33**, 378 (1941).

Die Gitter besitzen ein und dasselbe Bauelement (vgl. Abb. 1), das in bekannter Weise nach verschiedenem Rhythmus aufeinanderfolgen kann. Nur liegen zum Unterschied zur dichten Packung die verschiedenen Schichten nicht in den Dreierlücken, sondern in Zweierlücken (im Bilde mit B, C, D bezeichnet). Mit der weniger dichten Packung geht eine Abnahme der Koordinationszahl einher.

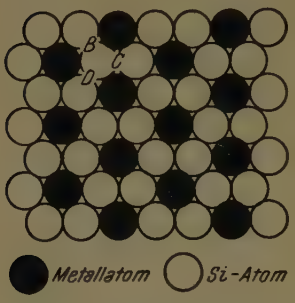


Abb. 1. XSi_2-Schicht mit Kennzeichnung der Zweierlücken *B*, *C* und *D* (nach WALLBAUM).

Auf Grund dieses Bauprinzips sind daher ausgedehnte homogene Bereiche zu erwarten.

Herstellung der Proben.

Mögliche Verfahren zur Herstellung von Metallsiliziden sind in Tabelle 1 angeführt[6]. Die von uns gewählte Methode beschränkte sich ausschließlich auf die Synthese aus den Komponenten durch Sintern. Als Ausgangsstoffe dienten die Disilizide von Cr, Mo, W und Ti; diese Disilizide wurden aus den entsprechenden Metallen bzw. Titanhydrid (in Pulverform) bei 1300° C in Wasserstoffatmosphäre durch Sintern hergestellt. Die Mischungen wurden dann nach einem Verfahren, das zum erstenmal *R. Kieffer* und *E. Cerwenka*[2] auf Silizide anwendeten, druckgesintert. $CrSi_2$ und $TiSi_2$ enthaltende Systeme wurden auf diese Weise bei Arbeitstemperaturen von 1300 bis 1350° C hergestellt. Für das System $MoSi_2$—WSi_2 wurden Temperaturen von 1400 bis 1500° C gewählt. Anschließend wurden die Drucksinterkörper

Tabelle 1. Verfahren zur Herstellung von Siliziden.

Verfahren	Reaktionsschema
Synthese aus den Komponenten	
a) durch Schmelzen	$Me + Si \rightarrow MeSi$
b) durch Sintern (Drucksintern)	$(MeH + Si \rightarrow MeSi + H_2)$
Umsetzung von Metalloxyden mit Si, SiC, SiO_2 (Silikate) + C	$MeO + Si \rightarrow MeSi + SiO_2$ $MeO + SiC \rightarrow MeSi + CO$ $MeO + SiO_2 + C \rightarrow MeSi + CO$ $Me\text{-Silikat} + C \rightarrow MeSi + CO$
Alumino- bzw. magnesothermisches Verfahren	$MeO + Al(Mg) + SiO_2 + S \rightarrow$ $MeSi + Al(Mg)\text{-}S\text{-haltige Schlacke}$
Kupfersilizidverfahren	$(Cu\text{-}Si) + Me \rightarrow MeSi + (Cu)$ $(Cu\text{-}Si) + MeO \rightarrow MeSi +$ $(Cu + CuO\text{-}SiO_2)$
Schmelzflußelektrolyse	$K_2SiF_6 + MeO \rightarrow$ $MeSi + KF$
Abscheidung aus der Gasphase	$Me + SiCl_4 + H \rightarrow MeSi + HCl$

[6] *R. Kieffer* und *F. Benesovsky*, Metall **6**, 243 (1952).

einer 20stünd. Temperung bei 1300° C unter Wasserstoff in einem mit Mo-Heizleitern ausgestatteten Ofen unterworfen. Sämtliche Ergebnisse beziehen sich also auf einen Temperaturschnitt bei 1300° C. Darüber hinaus wurden die Proben des Systems $MoSi_2$—WSi_2 auch bei 1800° C 2 Stdn. getempert und untersucht.

Röntgenographische Untersuchungen.

Von den gepulverten Proben der so hergestellten Legierungen wurden *Debye*-Aufnahmen mit Cu—K-Strahlung gemacht, deren Auswertung das Bestehen von quasibinären Schnitten: $CrSi_2$—$MoSi_2$, $CrSi_2$—WSi_2, $MoSi_2$—WSi_2, $TiSi_2$—$MoSi_2$ und $TiSi_2$—WSi_2 ergab.

Die Systeme $MoSi_2$- bzw. WSi_2-$TiSi_2$: Wegen der Isotypie von $MoSi_2$ mit WSi_2, die außerdem auch hinsichtlich der Gitterkonstanten fast

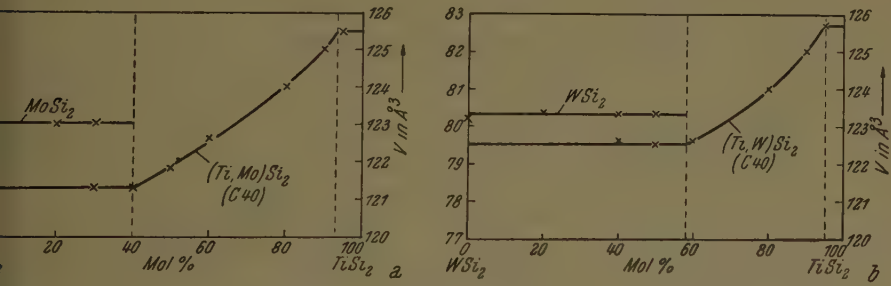


Abb. 2a und b. Verlauf des Volumens der Elementarzellen in den Systemen $MoSi_2$—$TiSi_2$ und WSi_2—$TiSi_2$.

gleich sind, überrascht das nahezu gleiche Ergebnis nicht. Die Gitterkonstanten von $MoSi_2$ und WSi_2 ändern sich durch geringe Zusätze von $TiSi_2$ nicht, was andeutet, daß praktisch keine Löslichkeit für $TiSi_2$ vorhanden ist. Ab 40 Mol-% $TiSi_2$ im System mit $MoSi_2$ und ab 58 Mol-% $TiSi_2$ im System mit WSi_2 tritt eine singuläre Kristallart auf, die sich fast bis zum reinen $TiSi_2$ erstreckt. Diese Phasen (Ti, Mo)Si_2 bzw. (Ti, W)Si_2 kristallisieren nun in einem Disilizidgitter, das gerade zwischen der Folge ABAB ($MoSi_2$-Typ) und ABCDABCD ($TiSi_2$-Typ) liegt, nämlich im $CrSi_2$-Typ, der durch die Folge ABCABC charakterisiert ist.

Es genügen demnach wenige Mol-% an $MoSi_2$ oder WSi_2, um dem $TiSi_2$ eine andere quasi-allotrope Form aufzuzwingen (Isodimorphie).

In den Tabellen 2 und 3 sind die Auswertungen für (Ti, Mo)Si_2 und (Ti, W)Si_2 wiedergegeben, wobei die Intensitätsrechnung für die Zusammensetzungen ($Mo_{0.6}$, $Ti_{0.4}$)Si_2, ($Mo_{0.2}Ti_{0.8}$)Si_2 sowie für ($W_{0.4}Ti_{0.6}$)Si_2 durchgeführt wurde. In jedem Falle ist die Übereinstimmung zwischen Beobachtung und Rechnung eine ausgezeichnete.

Die Gitterkonstanten für die genannten Zusammensetzungen sind in k X . E.:

Tabelle 2. Auswertung einer Pulveraufnahme der Phase (Ti, Mo)Si_2 (C 40-Typ).

Cu—K-Strahlung.

	$Ti_{0,4}Mo_{0,6}Si_2$				$Ti_{0,8}Mo_{0,2}Si_2$	
Index	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ gef.	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ ber.	Int. ber.	Int. gef.	Int. ber.	Int. gef.
$(10\bar{1}0)$	36,8	36,56	105	ms	39	ms
$(10\bar{1}1)$	50,6	50,64	575	st	202	m
(0002)	—	56,32	0	—	0	—
$(10\bar{1}2)$	93,4	92,88	255	m	90	ms
$(11\bar{2}0)$	109,7	109,7	178	ms	129	ms
$(11\bar{2}1)$	123,8	123,8	1170	sst	840	sst
(0003)	126,7	126,7	425	m	307	m
$(20\bar{2}0)$	145,8	146,2	133	ms	43	s
$(20\bar{2}1)$	—	160,3	0	—	0	—
$(10\bar{1}3)$	—	163,3	25	—	8	—
$(11\bar{2}2)$	165,4	166,0	795	st	567	st
$(20\bar{2}2)$	—	202,5	0	—	0	—
(0004)	—	225,3	0	—	0	—
$(11\bar{2}3)$	235,8	236,4	102	ms	71	s
$(21\bar{3}0)$	—	255,9	11	—	4	—
$(10\bar{1}4)$	261,5	261,9	43	s	14	ss
$(21\bar{3}1)$	269,9	270,0	85	ms	26	s
$(20\bar{2}3)$	272,3	272,9	92	ms	28	s
$(21\bar{3}2)$	311,9	312,2	65	ms	20	s
$(30\bar{3}0)$	—	329,0	30	—	22	ss
$(11\bar{2}4)$	334,8	335,0	237	m	166	m
$(30\bar{3}1)$	343,0	343,1	226	m	160	m
(0005)	—	352,0	0	—	0	—
$(20\bar{2}4)$	—	371,5	0	—	0	—
$(21\bar{3}3)$	—	382,6	12	—	3	—
$(30\bar{3}2)$	384,9	385,3	192	m	134	ms
$(10\bar{1}5)$	—	388,6	24	—	6	—
$(22\bar{4}0)$	439,1	438,7	172	m	130	ms
$(22\bar{4}1)$	—	452,8	0	—	0	—
$(30\bar{3}3)$	454,8	455,7	36	sss	25	ss
$(11\bar{2}5)$	461,6	461,7	143	m	101	ms
$(31\bar{4}0)$	—	475,3	4	—	1	—
$(21\bar{3}4)$	480,8	481,2	34	ss	10	sss
$(31\bar{4}1)$	489,5	489,4	34	ss	10	
$(22\bar{4}2)$	—	495,0	0	—	0	—
$(20\bar{2}5)$	—	498,2	0	—	0	—

Fortsetzung der Tabelle.)

	$Ti_{0,4}Mo_{0,6}Si_2$				$Ti_{0,8}Mo_{0,2}Si$	
Index	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ gef.	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ ber.	Int. ber.	Int. gef.	Int. ber.	Int. gef.
(0006)	506,1	506,9	48	ss	33	s
(31$\bar{4}$2)	531,4	531,6	30	s	9	sss
(10$\bar{1}$6)	—	543,5	4	—	1	—
(30$\bar{3}$4)	554,8	554,3	113	ms	79	ms
(22$\bar{4}$3)	566,1	565,4	245	m	172	m
(40$\bar{4}$0)	—	585,0	16	—	5	—
(40$\bar{4}$1)	—	599,1	0	—	0	—
(31$\bar{4}$3)	—	602,0	7	—	2	—
(21$\bar{3}$5)	607,4	607,9	27	ss	9	sss
(11$\bar{2}$6)	615,9	616,6	26	ss	18	sss
(40$\bar{4}$2)	—	641,3	0	—	0	—
(20$\bar{2}$6)	652,8	653,1	31	ss	10	sss
(22$\bar{4}$4)	—	664,0	0	—	0	—
(30$\bar{3}$5)	680,0	681,0	98	ms	70	ms
(32$\bar{5}$0)	—	694,6	3	—	1	—
(0007)	—	689,9	0	—	0	—
(31$\bar{4}$4)	701,0	700,6	28	ss	9	sss diff.
(32$\bar{5}$1) / (40$\bar{4}$3)	711,3	708,7 / 711,7	28 / 31	s diff.	9 / 10	
(10$\bar{1}$7)	—	726,5	15	—	5	—
(32$\bar{5}$2)	750,0	750,9	30	ss	10	sss
(21$\bar{3}$6)	—	762,8	8	—	3	—
(41$\bar{5}$0)	765,0 α_1 / 769,4 α_2	767,8	28	ss	19	sss
(41$\bar{5}$1)	779,6 α_1 / 783,9 α_2	781,9	224	m	157	m
(22$\bar{4}$5)	—	790,7	0	—	0	—
(11$\bar{2}$7)	798,1 α_1 / 802,3 α_2	799,6	115	ms	80	ms
(40$\bar{4}$4)	—	810,3	0	—	0	—
(32$\bar{5}$3)	—	821,3	9	—	3	—
(41$\bar{5}$2)	822,0 α_1 / 826,7 α_2	824,1	246	m	174	m
(31$\bar{4}$5)	—	827,3	35	—	12	—
(30$\bar{3}$6)	833,3 α_1 / 837,2 α_2	835,9	32	sss	23	sss
(20$\bar{2}$7)	—	836,1	0	—	0	—
(41$\bar{5}$3)	892,9 α_1 / 896,1 α_2	894,5	77	ms	54	s

(Fortsetzung der Tabelle.)

	$Ti_{0,4}Mo_{0,6}Si_2$				$Ti_{0,8}Mo_{0,2}Si_2$	
Index	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ gef.	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ ber.	Int. ber.	Int. gef.	Int. ber.	Int. gef.
(0008)	—	901,1	0	—	0	—
(50$\bar{5}$0)	—	914,0	3	—	1	—
(32$\bar{5}$4)	918,4 α_1 923,1 α_2	921,9	53	s	17	sss
(50$\bar{5}$1)	926,8 α_1 930,4 α_2	928,1	28	ss	9	—
(40$\bar{4}$5)	—	937,0	0	—	0	—
(10$\bar{1}$8)	936,5	937,7	33	ss	11	—
(22$\bar{4}$6)	943,5 α_1 948,6 α_2	945,5	519 68	st	365 23	mst
(50$\bar{5}$2)	968,0 α_1 972,8 α_2	970,3	40	sss	13	—
(33$\bar{6}$0)	985,6	987,1	46	sss	32	sss
(41$\bar{5}$4)	990,5 α_1	993,1	1020	st	708	st

$(Mo_{0,6}Ti_{0,4})Si_2$	$a = 4,64_4$	$c = 6,49_0$	$c/a = 1,39$
$(Mo_{0,2}Ti_{0,8})Si_2$	$a = 4,69_0$	$c = 6,51_1$	$c/a = 1,38$
$(W_{0,4}Ti_{0,6})Si_2$	$a = 4,68_0$	$c = 6,47_0$	$c/a = 1,38$

Es liegt hier somit ein weiteres schönes Beispiel vor für die Steuerung eine Bauelements in einer homöotekten Strukturfamilie durch Angleichun der Partner. In Abb. 2a und b ist der Verlauf der Volumina der Elementa zellen wiedergegeben. Im Mischkristallbereich stellt man in beiden Fälle eine geringe, relative Kontraktion fest.

Das System $MoSi_2$—WSi_2: Wie nicht anders zu erwarten, bilden dies beiden isotypen Phasen eine lückenlose Mischkristallreihe. Die von un ermittelten Abmessungen der Elementarzelle von $MoSi_2$ liegen mi $a = 3,19_6$, $c = 7,83_6$ und $c/a = 2,45_2$ zwar nahe den Werten von *W. Za chariasen*[7] (3,200; 7,861), doch fanden wir für die Gitterkonstanten vo WSi_2 insofern einen charakteristischen Unterschied, als unser c-We gegenüber $MoSi_2$ kleiner, bei *Zachariasen* aber größer als c_{MoSi_2} ang geben wird.

Gitterkonstanten von WSi_2:

(diese Arbeit)	$a = 3,20_4$;	$c = 7,81_3$ kX · E.
(Zachariasen)	$a = 3,21_2$;	$c = 7,88_0$ kX · E.

[7] *W. Zachariasen*, Z. physik. Chem. **128**, 39 (1927).

Tabelle 3. Auswertung einer Pulveraufnahme von (Ti, W)Si_2 (C 40-Typ), berechnet für $W_{0,4}Ti_{0,6}Si_2$. Cu—K-Strahlung.

Index	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ gef.	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ ber.	Int. ber.	Int. gef.
$(10\bar{1}0)$	36,8	36,19	206	s
$(10\bar{1}1)$	50,38	51,0	1132	mst
(0002)	—	56,36	0	—
$(10\bar{1}2)$	93,4	92,55	559	m
$(11\bar{2}0)$	109,2	108,6	246	s
$(11\bar{2}1)$	122,6	122,7	1630	st
(0003)	127,3	126,8	590	ms
$(20\bar{2}0)$	145,2	144,8	293	ms
$(20\bar{2}1)$	—	158,9	0	—
$(10\bar{1}3)$	165,4	163,0	120	st
$(11\bar{2}2)$		165,0	1089	
$(20\bar{2}2)$	—	201,2	0	—
(0004)	—	225,4	0	—
$(11\bar{2}3)$	235,7	235,4	144	s
$(21\bar{3}0)$	—	253,3	26	—
$(10\bar{1}4)$	261,5	261,6	100	s
$(21\bar{3}1)$	266,8	267,4	193	ms
$(20\bar{2}3)$	271,5	271,6	214	ms
$(21\bar{3}2)$	310,3	309,7	156	ms
$(30\bar{3}0)$	325,7	325,7	43	sss
$(11\bar{2}4)$	333,9	334,0	333	m
$(30\bar{3}1)$	340,5	339,8	322	m
(0005)	—	352,3	0	—
$(20\bar{2}4)$	—	360,2	0	—
$(21\bar{3}3)$	—	380,1	28	—
$(30\bar{3}2)$	382,1	382,4	270	ms
$(10\bar{1}5)$	389,2	388,5	54	sss
$(22\bar{4}0)$	435,6	434,3	244	m
$(22\bar{4}1)$	—	448,4	0	—
$(30\bar{3}3)$	—	452,5	27	—
$(11\bar{2}5)$	461,6	460,9	204	m
$(31\bar{4}0)$	—	470,5	10	—
$(21\bar{3}4)$	479,1	478,7	80	ss
$(31\bar{4}1)$	484,3	484,6	81	ss
$(22\bar{4}2)$	—	490,7	0	—
$(20\bar{2}5)$	—	497,1	0	—
(0006)	508,7	507,2	67	ss
$(31\bar{4}2)$	527,9	526,9	71	s

(Fortsetzung der Tabelle.)

Index	$10^3 . \sin^2 \theta$ gef.	$10^3 . \sin^2 \theta$ ber.	Int. ber.	Int. gef.
$(10\bar{1}6)$	—	543,4	9	—
$(30\bar{3}4)$	550,5	551,1	158	ms
$(22\bar{4}3)$	561,7	561,1	348	m
$(40\bar{4}0)$	579,1	579,0	36	ss
$(40\bar{4}1)$	—	593,1	0	—
$(31\bar{4}3)$	—	597,3	16	—
$(21\bar{3}5)$	605,7	605,6	65	s
$(11\bar{2}6)$	616,8	615,8	37	s
$(40\bar{4}2)$	—	635,4	0	—
$(20\bar{2}6)$	652,0	652,0	73	ms
$(22\bar{4}4)$	—	659,7	0	—
$(30\bar{3}5)$	678,4	678,0	141	ms
$(32\bar{5}0)$	—	687,6	8	—
(0007)	—	690,4	0	—
$(31\bar{4}4)$	695,4	695,9	66	s
$(32\bar{5}1)$	701,8	701,7	66	s
$(40\bar{4}3)$	705,0	705,8	74	s
$(10\bar{1}7)$	728,5	726,6	35	ss
$(32\bar{5}2)$	743,9	744,0	75	s
$(21\bar{3}6)$	760,5	760,5	18	s
$(41\bar{5}0)$		760,0	40	
$(41\bar{5}1)$	772,3 α_1 775,2 α_2	774,1	323	m
$(22\bar{4}5)$	—	786,6	0	—
$(11\bar{2}7)$	798,1 α_1 802,3 α_2	799,0	167	ms
$(40\bar{4}4)$	—	804,4	0	—
$(32\bar{5}3)$	—	814,4	20	—
$(41\bar{5}2)$	814,7 α_1 818,7 α_2	816,4	359	m
$(31\bar{4}5)$	820,1 α_1 825,4 α_2	822,8	85	s
$(30\bar{3}6)$	832,9	833,3	47	ss diff.
$(20\bar{2}7)$	—	835,2	0	—
$(41\bar{5}3)$	884,7 α_1 888,6 α_2	886,8	113	ms
(0008)	—	901,8	0	—
$(50\bar{5}0)$	—	904,8	8	—
$(32\bar{5}4)$	911,6 α_1 916,0 α_2	913,0	128	ms

ortsetzung der Tabelle.)

Index	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ gef.	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ ber.	Int. ber.	Int. gef.
$(50\bar{5}1)$	918,4	918,9	69	s diff.
$(40\bar{4}5)$	—	931,3	0	—
$(10\bar{1}8)$		938,0	81	
$(22\bar{4}6)$	939,8 α_1 944,7 α_2	941,5	773,9	mst
$(21\bar{3}7)$		943,7	168	
$(50\bar{5}2)$	958,2 α_1 963,6 α_2	961,2	100	s
(3360) $(31\bar{4}6)$	977,6	977,1 977,7	69 72	ss diff.
$(41\bar{5}4)$	982,5 α_1 988,0 α_2	985,4	1520	st

Es wurde wegen dieser Diskrepanz eine besonders sorgfältige Gitter-
onstantenmessung an $MoSi_2$ und WSi_2 nach dem *Straumanis*-Verfahren
urchgeführt. Für die da-
verwendeten Rückwärts-
terferenzen berechneten
r sämtliche Intensitäten,
n eine absolut einwandfreie
ıordnung der Linien treffen
können. Zur Auswertung
nützten wir die Inter-
enzen: (323), (316) und
02).

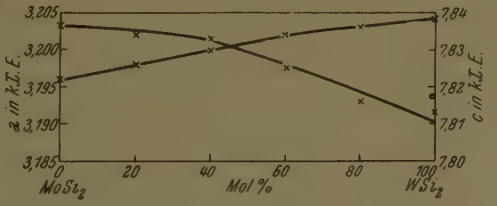


Abb. 3. Verlauf der Gitterkonstanten a und c im System $MoSi_2$—WSi_2.

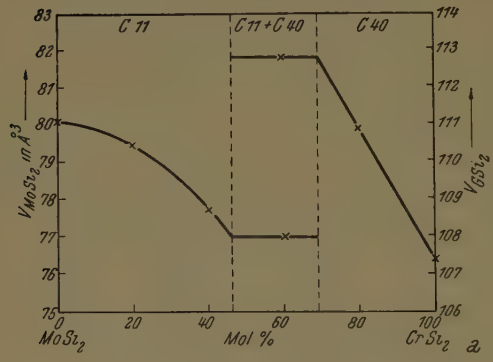
Der Gang der Gitterkonstanten von den Misch-Disiliziden beweist
ndeutig, daß unser Wert der richtige sein muß. In Abb. 3 ist der Ver-
uf von a und c für Proben, bei 1800° C geglüht, wiedergegeben, welcher
ne Zunahme von a und eine Abnahme von c beim Übergang von $MoSi_2$
ch WSi_2 erkennen läßt. Bereits bei den früher durchgeführten Mes-
ngen[2, 3] lag der c-Wert von $MoSi_2$ eindeutig über dem von WSi_2. Die
uen Gitterkonstanten sind durchwegs kleiner, beanspruchen aber eine
here Genauigkeit. Das Zellvolumen nimmt von $MoSi_2$ nach WSi_2
ıwach zu[8]. Ob das sich dabei ergebende Maximum reell ist und mit dem
genartigen Zunderverhalten zusammenhängt, bleibt dahingestellt.

Das System $TiSi_2$—$MoSi_2$—WSi_2: Dieses Pseudo-Dreistoffsystem
auf Grund der röntgenographischen Prüfung von Proben, die wieder
i 1300° aus den Disiliziden hergestellt wurden, weitgehend durch die

[8] Eine lückenlose Mischreihe bilden auch die Diboride TiB_2—ZrB_2; er-
heint später.

Verhältnisse der Randsysteme gekennzeichnet: Zwei lückenlose Misch kristallreihen: $MoSi_2$—WSi_2 (C 11-Typ) und $(Mo_{0.6-0.05}Ti_{0.4-0.95})Si_2$—$(W_{0.4-0.05}Ti_{0.6-0.95})Si_2$ (C 40-Typ). Es ergibt sich demnach ein sehr aus gedehntes homogenes Gebiet für die intermediäre Kristallart mit C 40 Struktur: (Ti, Mo, W)Si_2.

Die Systeme $CrSi_2$—$MoSi_2$ und $CrSi_2$—WSi_2: Beide Paare habe grundsätzlich wieder gleichen Aufbau. Die Disilizide vermögen sic gegenseitig in erheblichem Ausmaß zu lösen. Die Mischungslücke, be stehend aus (Cr, Mo)Si_2 (C 40-Typ) + (Mo, Cr)Si_2 (C 11-Typ) bzw



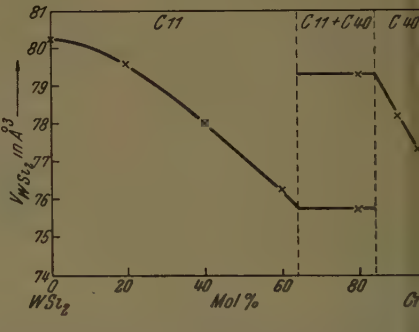


Abb. 4 a und b. Verlauf des Volumens der Elementarzellen von $MoSi_2$ bzw. WSi_2 sowie v $CrSi_2$ in den Systemen $MoSi_2$—$CrSi_2$ und WSi_2—$CrSi_2$.

(Cr, W)Si_2 + (W, Cr)Si_2 besitzt nur eine geringe Breite, wie Abb. 4 und b zeigen. Der Schnitt bezieht sich wieder auf 1300° C. Auffallen ist der verschiedenartige Verlauf des Zellvolumens bei der Mischkristal bildung.

Zusammenfassung.

Röntgenographische Untersuchungen der Disilizidsysteme: $TiSi_2$-$MoSi_2$, $TiSi_2$—WSi_2, $MoSi_2$—WSi_2, $CrSi_2$—$MoSi_2$, $CrSi_2$—WSi_2 sow $TiSi_2$—$MoSi_2$—WSi_2 ergaben einen lückenlosen Übergang von $MoSi_2$-WSi_2, das Auftreten singulärer Kristallarten (Ti, Mo)Si_2 bzw. (Ti, W)Si die mit dem C 40-Gitter isotyp sind und einen ausgedehnten homogene Bereich besitzen. Diese Kristallart reicht fast bis an das reine TiS heran und kann als eine Art allotrope Form desselben aufgefaßt werde

Der Aufbau im System: $TiSi_2$—$MoSi_2$—WSi_2 wird angegeben.

$MoSi_2$ und WSi_2 lösen beträchtliche Mengen (46 bzw. 64 Mol-% $CrSi_2$; $CrSi_2$ vermag 31 Mol-% $MoSi_2$ bzw. 16 Mol-% WSi_2 homoge aufzunehmen. Die Gitterkonstanten wurden bestimmt.

Herrn Dipl.-Ing. *F. Benesovsky* sind wir für wertvolle Ratschläg und Aussprachen zu herzlichem Dank verpflichtet.

Über die Einwirkung von metallorganischen Verbindungen auf Chinole I.

Von

F. Wessely, L. Holzer und H. Vilcsek.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 2 Abbildungen.

(*Eingelangt am 16. Juni 1952.* *Vorgelegt in der Sitzung am 19. Juni 1952.*)

Die p-Chinole Ia wurden von *Auwers*[1], *Bamberger*[2] und *Zincke*[3] erstmalig auf verschiedene Art gewonnen und von uns[4] in Form ihrer Acetate I aus p-alkylsubstituierten Monophenolen durch Oxydation mit Bleitetraacetat (PbTA) in Eisessig erhalten. Diese Verbindungen und die o-Chinole IIa, die in Form ihrer Acetate II erstmalig von uns[4] aus o-alkylsubstituierten Monophenolen durch das gleiche Reagens dargestellt wurden, stellen α,β-ungesättigte Oxyketone bzw. deren Acetylderivate dar[5]. Es waren also eine Reihe von Reaktionen zu erwarten, die zu interessanten und sonst schwer zugänglichen Stoffen führen sollten.

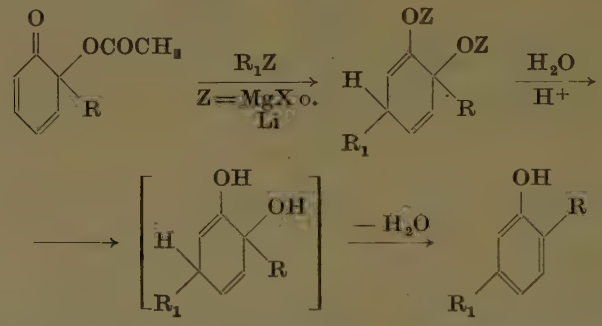
Wir beschreiben im folgenden die *Einwirkung von metallorganischen Verbindungen auf die Chinolacetate*. Wegen der Konjugation der Carbonylgruppe zu einer C=C-Bindung in den o-Chinolen, bzw. 2 C=C-Bindungen in den p-Chinolen, war bei der in Frage stehenden Reaktion neben einer 1,2- auch eine 1,4-Addition in Betracht zu ziehen. Ferner mußte auch noch mit einer Reduktionswirkung des *Grignard*schen Reagens gerechnet werden, die auch tatsächlich in überwiegendem Maße eintritt, wenn man wie üblich verfährt, d. h. zu der Lösung des *Grignard*-Reagens

---

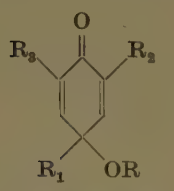
[1] *K. v. Auwers*, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 455 (1902).
[2] *E. Bamberger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 3600, 3636, 3642 (1900).
[3] *Th. Zincke*, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 3121 (1895); **34**, 253 (1901).
[4] *F. Wessely* und *F. Sinwel*, Mh. Chem. **81**, 1055 (1950).
[5] Über die von uns verwendete Nomenklatur, die sich an die im Beilstein (4. Aufl.) anschließt, vgl. *F. Wessely, J. Kotlan* und *F. Sinwel*, Mh. Chem. **83**, 902 (1952).

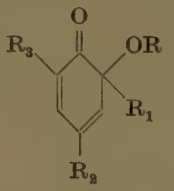
eine solche des Chinolacetates zufließen läßt. Um diese unerwünschte Reaktion zu vermeiden, wurde umgekehrt verfahren, d. h. die von Magnesiumresten filtrierte *Grignard*-Lösung zu einer solchen des Chinolacetats zugegeben. Die Tabellen 1 und 2 orientieren über die aus einem bestimmten Ausgangsmaterial durch die betreffenden metallorganischen Verbindungen rein erhaltenen Stoffe.

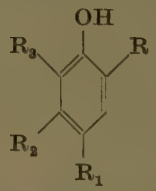
Eine nähere Betrachtung der in der Tabelle 1 enthaltenen Reaktionsprodukte ergibt, daß bei den *o-Chinolacetaten* die gebildeten *Phenole*, deren Konstitution, soweit sie nicht bekannt war, durch beweiskräftige Synthesen sichergestellt wurde, durch eine *1,4-Addition* der metallorganischen Verbindung entstanden sind:



Daneben tritt, besonders bei der Einwirkung von *Grignard*schem Reagens, eine Reduktion des Chinols zum entsprechenden Phenol ein und zwar,







Ia R R_2 R_3 H
R_1=Alkyl o. Aryl

I R=$COCH_3$
R_1=Alkyl o. Aryl
R_2=R_3=H
o. Alkyl o. Aryl

VI R=$COCH_3$
R_1=CH_3
R_2=R_3=H

VII R=$COCH_3$
R_1=C_6H_5
R_2=R_3=H

VIII R=$COCH_3$
R_1=R_2=R_3=CH_3

IIa R=R_2=R_3=H
R_1=Alkyl o. Aryl

II R=$COCH_3$
R_1=Alkyl o. Aryl
R_2=R_3=H o. Alkyl o. Aryl

III R=$COCH_3$
R_1=CH_3
R_2=R_3=H

IV R=$COCH_3$
R_1=C_6H_5
R_2=R_3=H

V R=$COCH_3$
R_1=R_2=R_3=CH_3

IIIa R_1=R_3=H; R=CH_3
R_2=C_2H_5

IIIb R_1=R_3=H; R=R_2=CH_3

IIIc R_1=R_3=H; R=CH_3
R_2=C_6H_5

IVa R_1=R_3=H; R=C_6H_5
R_2=CH_3

Va R=R_1=R_3=CH_3
R_2=C_2H_5

Vb R=R_1=R_3=CH_3
R_2=C_6H_5

VIa R_2=R_3=H; R=C_6H_5
R_1=CH_3

VIb R_2=R_3=H; R=CH_3
R_1=C_6H_5

Tabelle 1.

Chinol	Metallorganische Verbindung	Reaktionsprodukte	
		Phenolische	Nichtphenolische
III	CH_3MgJ	IIIb	—
	C_2H_5MgBr	IIIa o-Kresol	—
	$i\text{-}C_4H_9MgBr$	o-Kresol	—
	C_6H_5MgBr	IIIc o-Kresol	Diphenyl-methyl-carbinol
	C_6H_5Li	IIIc	Diphenyl-methyl-carbinol Acetophenon
IV	CH_3MgJ	IVa	—
V	CH_3MgJ	Mesitol	Neutralprod. noch nicht bekannter Konstitution
	C_2H_5MgBr	Va	—
	C_6H_5MgBr	Vb Mesitol	Diphenyl-methyl-carbinol Substanz Schmp. 113°
	C_6H_5Li	Vb	Diphenyl-methyl-carbinol Acetophenon

Tabelle 2.

VI	CH_3MgJ	2,4-Dimethyl-phenol	—
	C_6H_5MgBr	VIa	—
	C_6H_5Li	VIb	Diphenyl-methyl-carbinol Acetophenon
VII	CH_3MgJ	VIb	—
VIII	C_2H_5MgBr	Mesitol	Neutralprod. noch nicht bekannter Konstitution

wie aus anderen Angaben zu erwarten war, vor allem mit der Isobutylverbindung.

Für noch nicht völlig sichergestellt halten wir die Konstitution des durch Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid oder Phenyllithium entstandenen Phenols Vb. Es stellt ein Öl dar, zeigt die erwarteten analytischen Werte, ist sehr schwach sauer und reagiert nicht mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid bzw. Chloressigsäure. Diese Erscheinung läßt sich kaum durch eine sterische Hinderung durch die beiden o-ständigen Methylgruppen begründen, da wir sowohl vom Mesitol, als auch vom 2,4,6-Trimethyl-3-äthyl-phenol (Va) die entsprechenden Derivate mit den beiden Reagentien erhalten konnten. Das UV-Absorptionsspektrum von Vb ist in Abb. 1 zusammen mit den Spektren von IIIc, VIa und Mesitol (alle in Alkohol) enthalten. Bei einem Vergleich fällt der Unterschied zwischen Vb und IIIc auf, die beide eine Phenylgruppe in der m-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe enthalten, und die größere Ähnlichkeit zwischen den Spektren von Vb und Mesitol. Wir können daher das UV-Absorptionsspektrum nicht als Stütze für die angenommene

Struktur von Vb heranziehen. Die Oxydation mit Kaliumpermanganat, bei der Benzoesäure erhalten wird, zeigt die Gegenwart eines nicht substituierten Phenylrestes im Molekül an, ein Ergebnis, das mit der angenommenen Konstitution im Einklang steht; für diese spricht auch die PbTA-Oxydation, bei der 1,8 Äquivalente CH_3COO verbraucht wurden[6].

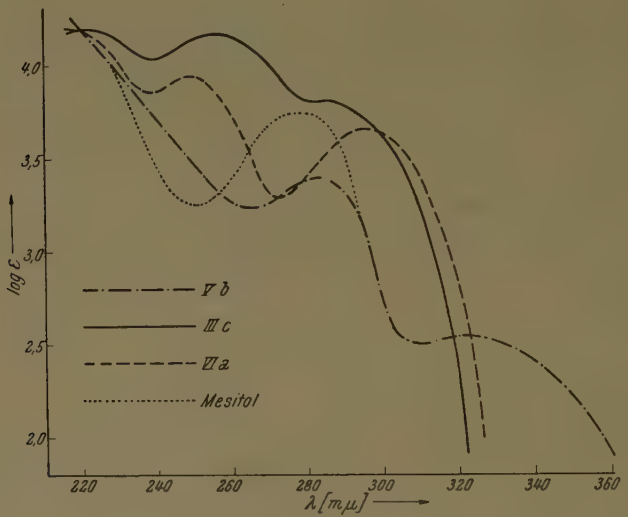


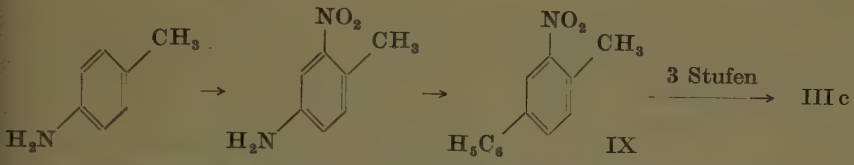
Abb. 1.

Ferner ist noch das bei der Einwirkung von CH_3MgJ auf V erhaltene Reaktionsprodukt von Interesse. An Stelle des erwarteten 2,3,4,6-Tetramethylphenols erhielten wir neben Mesitol ein terpenartig riechendes Neutralprodukt, dessen Konstitution wir noch nicht aufklären konnten. Es erinnert in seinen Eigenschaften an das Reaktionsprodukt, das wir durch Einwirkung von C_2H_5MgBr auf VIII erhielten und das ebenfalls in seiner Konstitution noch nicht aufgeklärt ist.

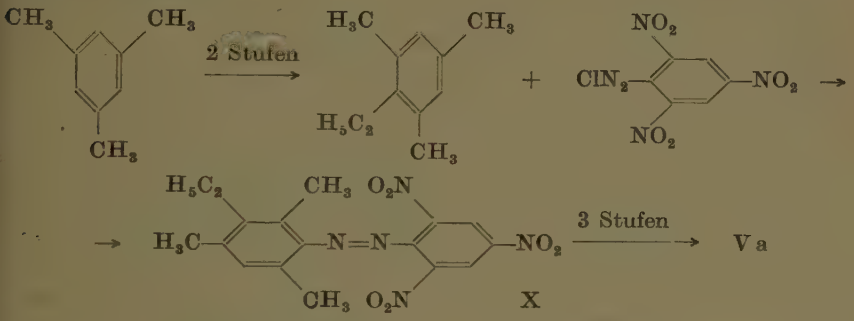
Von den Phenolen IIIa und IIIc, deren PbTA-Verbrauch der angenommenen Konstitution entspricht (für IIIa 2,4, für IIIc 2,7 Äquivalente CH_3COO entsprechend 2,5 bis 2,7 Äquivalenten CH_3COO für 2,5-disubstituierte Monophenole[6]), war IIIa bekannt[7]. Sein Phenoxyderivat war mit der entsprechenden Verbindung unseres Phenols identisch. Die Konstitution von IIIc wurde durch dessen Synthese, die durch die untenstehende Formelreihe wiedergegeben wird, sichergestellt:

---

[6] *F. Wessely, G. Lauterbach-Keil* und *F. Sinwel*, Mh. Chem. **81**, 811 (1950).
[7] *G. T. Morgan* und *A. E. J. Pettet*, J. chem. Soc. London **1934**, 418.



Die Konstitution von Va war schon auf Grund der praktisch identischen UV-Absorptionsspektren des freien Phenols und seines Methyläthers mit denen des Mesitols bzw. seines Methyläthers in Alkohol (Abb. 2)* wahrscheinlich. Sie wurde durch die Synthese entsprechend folgendem Schema bewiesen:



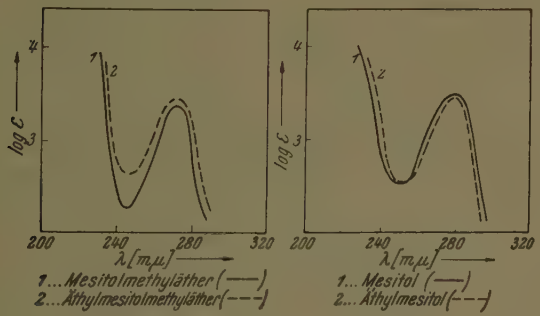


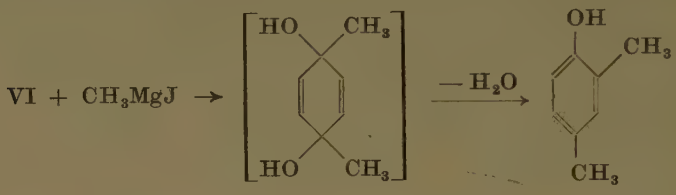
Abb. 2.

Durch die Einwirkung geeigneter metallorganischer Verbindungen auf o-Chinolacetate hat man also die *präparative Möglichkeit* gewonnen, von einem o-alkyl- oder o-aryl-substituierten Phenol ausgehend in die p-Stellung zu diesem Rest bzw. die m-Stellung zur phenolischen OH-Gruppe einen *Alkyl- oder Arylrest einzuführen.*

Weniger einfach sind die in Tabelle 2 enthaltenen Reaktionsprodukte der p-Chinolacetate zu deuten. Sicher ist, daß eine *1,4-Addition*, wenn *überhaupt*, nur in *ganz geringem Ausmaß* eintritt, denn wir haben nie

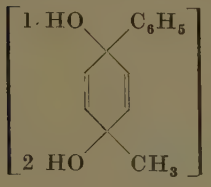
* In Abb. 2 soll statt log $\varepsilon = 3$ log $\varepsilon = 3{,}5$ stehen.

ein entsprechendes Phenol erhalten. Die Entstehung der aus den p-Chinolacetaten VI und VII erhaltenen Phenole läßt sich nur durch eine *primäre 1,2-Addition* mit einer nachfolgenden H_2O-Abspaltung deuten. Bei der Bildung des energetisch begünstigten aromatischen Zustandes muß notwendigerweise bei der H_2O-Abspaltung eine *Wanderung eines Alkyl- bzw. Arylrestes* eintreten, der dann in der o-Stellung zur phenolischen Gruppe steht. Z. B.:



A

Über welche nicht stabilen und nicht isolierten Zwischenprodukte die Umwandlung des primär bei der 1,2-Addition des *Grignard*-Reagens an das Chinolacetat entstandenen 2fach ungesättigten Diols A, von welchem es theoretisch zwei optisch inaktive geometrische Isomere gibt, in das 2,4-Dimethylphenol verläuft, könnte man gegenwärtig nur Hypothesen äußern. Vielleicht wird die nähere Untersuchung des Reaktionsproduktes von C_2H_5MgBr mit VIII einige Klarheit schaffen. Auch VIII addiert nicht, wie das entsprechende o-Chinolacetat (V), in 1,4-Stellung, da wir außer Mesitol kein phenolisches Reaktionsprodukt fassen konnten. Es ist also hier ebenfalls mit einer primären 1,2-Addition des *Grignard*-Reagens zu rechnen. Nur kann in diesem Fall die Stabilisierung des dabei primär entstandenen Diols wegen der Besetzung der o- und p-Stellungen nicht durch Wanderung von Alkylresten erfolgen. Die Konstitutionsbestimmung des erhaltenen terpenartig riechenden neutralen Reaktionsproduktes ist aber noch nicht zu Ende geführt.

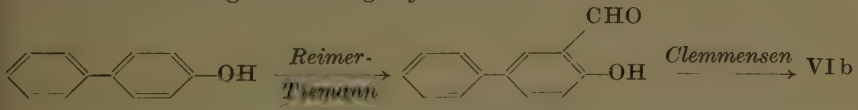


B

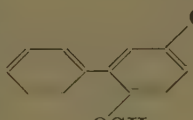
Von Interesse ist die Tatsache, daß *aus VI*, je nachdem, ob Phenylmagnesiumbromid oder Phenyllithium zur Anwendung kommt, *verschiedene Phenole* entstehen. Aus dem durch 1,2-Addition an VI entstanden gedachten Diol B wandert bei der folgenden Wasserabspaltung einmal der Phenylrest (bei der Einwirkung von C_6H_5MgBr), das andere Mal der Methylrest (bei der Einwirkung von Phenyllithium), bzw. bleibt bei der Wasserabspaltung das Sauerstoffatom der OH-Gruppe 1 bzw. 2 erhalten. Das deutet wohl auf eine Verschiedenheit im Reaktionsmechanismus in einer früheren Stufe des Geschehens hin und hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß das Diol B in zwei cis-, trans-isomeren Formen existieren kann. Vielleicht — dafür sprechen bestimmte experimentelle

Ergebnisse — entstehen bei der Einwirkung von C_6H_5MgBr und Phenyllithium die beiden Isomeren von B in verschiedener Menge. Für diese müßte dann die Wasserabspaltung verschieden verlaufen. Mit diesen Fragen werden wir uns noch näher befassen. Dafür ist auch die Beobachtung von Bedeutung, daß Einwirkung von CH_3MgJ auf VII ebenfalls zu VIb führt, ein Befund, der die Wanderung der Methylgruppe fordert.

Daß es sich bei den Reaktionsprodukten des 4-Methyl- (bzw. Phenyl-)-p-chinolacetats um 2,4-substituierte Phenole handelt und nicht, wie wir ursprünglich erwartet hatten, um 3,4-Disubstitutionsprodukte, schlossen wir zunächst aus der Messung des PbTA-Verbrauches der gebildeten Phenole, die Werte von 2,4 Äquivalenten CH_3COO für VIa bzw. 2,2 Äquivalenten CH_3COO für VIb ergab; diese Zahlen sprachen nur für die 2,4- und nicht für eine 3,4-Disubstitution (der PbTA-Verbrauch müßte bei letzterer um 3,2 Äquivalente CH_3COO liegen[6]). Die Brauchbarkeit der Messung des PbTA-Verbrauches für die Entscheidung von Konstitutionsproblemen wurde also auch hier bewiesen, da die Konstitutionsaufklärung der Phenole VIa und VIb unsere Annahme bestätigte. VIb wurde auf folgendem Wege synthetisiert:



Die Konstitution von VIa wurde durch Oxydation seines Methyläthers zur Säure XI bewiesen. Die Säure XI erwies sich mit der schon bekannten 4-Methoxy-5-phenyl-benzoesäure[8, 23] als identisch.



XI

Auch die Ergebnisse der Papierchromatographie von VIa und VIb stehen mit der Konstitution im Einklang. Die Tabelle 3 enthält die R_F-Werte der entsprechenden Verbindungen im Vergleich mit denen der Stammphenole, des o- und p-Oxydiphenyls. Die Papierchromatographie wurde mit Benzin als beweglicher Phase durchgeführt[9].

Tabelle 3.

Phenol		R_F-Wert
2-Oxydiphenyl		0,84
4-Methyl-2-oxydiphenyl	IVa	0,85
5-Methyl-2-oxydiphenyl	VIa	0,85
4-Oxydiphenyl		0,49
3-Methyl-4-oxydiphenyl	VIb	0,66
4-Methyl-3-oxydiphenyl	IIIc	0,66

[8] *M. Anchel* und *A. H. Blatt*, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1948 (1941).

[9] Die entsprechenden Versuche verdanken wir Herrn Dr. *A. Siegel*.

Die Konstitution des 4-Methyl-2-oxydiphenyls IVa haben wir nicht durch eine Synthese oder einen Abbau bewiesen, der R_F-Wert charakterisiert aber dieses Phenol als Derivat des 2-Oxydiphenyls.

Experimenteller Teil.

Chinolacetate: Die Darstellung der Chinolacetate III, V und VI war schon früher von uns beschrieben worden[4].

2-Phenyl-o-chinolacetat IV. Wie die quantitative Bestimmung des PbTA-Verbrauches[6] ergab, werden von 2-Oxydiphenyl in 5 Min. etwa 2,9 Äquivalente CH_3COO verbraucht. Nach 18 Stdn. war keine Änderung des CH_3COO-Verbrauches eingetreten.

Es wurden daher 6 g 2-Oxydiphenyl mit 1,5 Mol PbTA und 800 ml Eisessig in einem mit Schliffstopfen verschlossenen Rundkolben bei Zimmertemperatur gut durchgeschüttelt, bis alles PbTA in Lösung gegangen war. Das anfangs dunkelrot gefärbte Reaktionsgemisch ist nach etwa 2stünd. Stehen hellrot gefärbt. Nun wird der Eisessig auf dem Wasserbad i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit $NaHCO_3$ entsäuerte und über Kochsalz getrocknete Ätherlösung dampften wir weitgehend ein.

Aus dieser konz. äther. Lösung der Reaktionsprodukte kristallisiert das ziemlich schwer in Äther lösliche 2-Phenyl-o-chinolacetat aus. Es wird abfiltriert und von der noch anhaftenden Mutterlauge durch Nachwaschen mit etwas kaltem Äther befreit. Auf diese Weise konnten aus 7,7 g Reaktionsprodukt 3,8 g rohes, noch stark verunreinigtes 2-Phenyl-o-chinolacetat erhalten werden.

Zur Entfernung der noch anhaftenden, dunkel gefärbten Harze wurde das rohe Chinolacetat aus wäßr. Alkohol 1mal umkristallisiert, sodann in reinem Alkohol gelöst und mit etwas Tierkohle aufgekocht und heiß filtriert. Das 2-Phenyl-o-chinolacetat fällt durch Verdünnen mit etwa der 2fachen Menge Wasser aus und wird sofort filtriert. Aus der Mutterlauge scheidet sich nämlich bei längerem Stehen eine in goldgelb glänzenden Blättchen kristallisierende Substanz vom Schmp. 108 bis 111° ab, von der man das Chinolacetat sonst nicht abtrennen könnte. Ausbeute an reinem 2-Phenyl-o-chinolacetat vom Schmp*. 128 bis 130°: 2,5 g.

Aus der äther. Mutterlauge, die nach der Abtrennung des rohen 2-Phenyl-o-chinolacetats erhalten worden war, konnte keine weitere Menge von Chinolacetat erhalten werden.

Bei der Hydrierung des 2-Phenyl-o-chinolacetats mit Pd-Tierkohle in alkohol. Lösung wurde 1 Mol Wasserstoff pro Mol Chinolacetat aufgenommen. Das erhaltene Hydrierungsprodukt gab keine Schmelzpunktsdepression mit 2-Oxydiphenyl.

Analyse von IV: $C_{14}H_{12}O_3$. Ber. C 73,68, H 5,26.
Gef. C 74,19, H 5,50.

4-Methyl-p-chinolacetat VI. Die Darstellung von VI war schon von *F. Wessely* und *F. Sinwel*[4] beschrieben worden. Durch eine Änderung des Isolierungsverfahrens konnte die Ausbeute von 13% auf 25% gesteigert werden.

* Sämtliche Schmp. sind im Apparat nach *Kofler* bestimmt und unkorrigiert.

Es wurde nach der Oxydation mit PbTA gleich wie beim 4-Phenyl-p-chinolacetat (VII) bis zur Gewinnung der äther. Lösung des Reaktionsprodukts gearbeitet. Die Ätherlösung engten wir stark ein, filtrierten vom ausgeschiedenen Diacetat des 2-Oxy-4-methyl-o-chinols ab und befreiten das Filtrat völlig vom Äther. Der dabei erhaltene Rückstand wurde in wenig Benzol gelöst und an einer Al_2O_3-Säule chromatographiert. In den allerersten Benzoleluaten ist noch eine kleine Menge des obigen Diacetats enthalten, die folgenden Eluate enthalten nur mehr VI, das mit geringen Mengen rötlicher Harze verunreinigt ist, von denen VI bei 0,1 Torr bei 90 bis 100° Badtemp. als Destillat leicht abzutrennen ist. Aus den Rückständen der ersten Benzoleluate läßt sich weiteres VI durch Kristallisation und nachfolgende Destillation von dem Diacetat abtrennen.

4-Phenyl-p-chinolacetat VII. Von 4-Oxydiphenyl werden unter den bekannten Bedingungen[6] sofort 2,6 Äquivalente CH_3COO verbraucht und weiter fast nichts mehr aufgenommen; nach 18 Stdn. war der CH_3COO-Verbrauch auf 2,7 Äquivalente angestiegen.

In einem mit Schliffstopfen verschlossenen Rundkolben werden 3 g 4-Oxydiphenyl mit 1,3 Mol PbTA und 400 ml Eisessig bei Zimmertemp. gut durchgeschüttelt, bis alles PbTA in Lösung gegangen ist und das Reaktionsgemisch bei Raumtemp. stehen gelassen. Von dieser Lösung, die dunkelrot bis rotviolett gefärbt ist, wird nach 2stünd. Stehen der Eisessig i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit Wasser übergossen und 5- bis 6mal mit Äther gut ausgeschüttelt.

Durch diese Art der Aufarbeitung erspart man sich die zeitraubende Extraktion der wäßr. Lösung im *Schacherl-* und des abfiltrierten PbO_2 im *Soxleth*-Apparat und gelangt überdies zu den gleichen Mengen an Reaktionsprodukten. Auch bei der Darstellung der anderen, schon bekannten Chinolacetate haben wir diese Abänderung angewandt.

Die Ätherlösung, die nun unter Umständen noch etwas aufgeschlämmtes PbO_2 enthalten kann, wird jetzt mit $NaHCO_3$ entsäuert, getrocknet und durch ein Faltenfilter filtriert. Beim nun folgenden Abdampfen des Äthers muß man Sorge tragen, den Äther niemals vollständig zu entfernen, da sich sonst schwerlösliche Harze bilden, die nur mehr trübe Ätherlösungen liefern.

Aus der stark eingeengten Ätherlösung kristallisiert nach einigem Stehen 1,2 g unreines VII aus, das abfiltriert, von dem noch anhaftenden Harz durch Hochvakuumdestillation getrennt werden kann (0,003 Torr, 130 bis 140° im Luftbad). Kristallisation aus Äther-Petroläther lieferte reines VII.

Die in den Mutterlaugen enthaltenen Harze liefern bei der Destillation i. Hochvak. noch eine weitere kleine Menge an VII, die ebenfalls durch Umkristallisieren aus Äther-Petroläther gereinigt wird.

Aus den bei der Reinigung des durch Destillation i. Hochvak. gewonnenen VII anfallenden Äther-Petroläther-Mutterlaugen scheidet sich braunes Öl und eine weiße, in Pusteln kristallisierende Substanz aus. Beim Umkristallisieren dieser Substanz aus Benzol wurde ein Produkt vom Schmp. 156 bis 158° erhalten, das sich als identisch mit 4-Oxydiphenyl erwies.

Ein Diacetat eines 2-Oxy-o-chinols konnte nicht aufgefunden werden.

Schmp. des 4-Phenyl-p-chinolacetats VII: 106 bis 109°.

$C_{14}H_{12}O_3$. Ber. C 73,68, H 5,26.
Gef. C 73,86, H 5,32.

Bei der Hydrierung von VII in Alkohol mit Pd-Tierkohle als Katalysator entstand 4-Oxydiphenyl, das mit einem reinen Präparat keine Depression des Schmp. ergab.

2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat VIII. Mesidin verbraucht unter den bekannten Bedingungen[6] nach 1 Min. 2,3 und nach 24 Stdn. 3,4 Äquivalente CH_3COO.

10 g Mesidin[10] werden mit 1,25 Mol PbTA in 1000 ml Eisessig bei Zimmertemp. oxydiert. Nach einigem Stehen wird der Eisessig i. Vak. weitgehend abgedampft und der Rückstand 3- bis 4mal mit Portionen von je 200 ml Petroläther, unter Zusatz von Seesand, in einer dickwandigen Schüttelflasche kräftig geschüttelt und die Petrolätherlösungen durch ein Faltenfilter dekantiert. Nach dem Schütteln mit Petroläther wurde nochmals mit den gleichen Mengen Äther geschüttelt, wobei man die sich bildenden Klumpen aus Seesand, Bleisalzen und harzigen Reaktionsprodukten mehrmals mit einem Spatel zerdrückt. Die Ätherlösungen werden ebenfalls durch ein Faltenfilter dekantiert und getrennt aufgefangen.

Die Extraktion ist beendet, wenn die Ätherlösung sich auch nach längerem Schütteln nur mehr sehr schwach und langsam färbt und die Bleisalze sich als gelber, mehliger Schlamm abgeschieden haben; man braucht dazu 2 bis 3 Tage.

Die so gewonnenen Lösungen werden von den Lösungsmitteln durch Abdampfen befreit, die Rückstände vereinigt und gemeinsam i. Hochvak. bei 0,005 Torr destilliert. Von 70 bis 80° Luftbadtemp. wird ein rötlich verfärbtes Destillat erhalten, aus dem bei Zusatz von etwas Petroläther das Chinolacetat VIII würfelig kristallisiert. Diese Kristalle werden abfiltriert, mit Petroläther zur Befreiung von anhaftendem braunem Öl gewaschen und nochmals i. Hochvak. unter den gleichen Bedingungen sorgfältig destilliert. Dieses Destillat liefert nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther reines Chinolacetat VIII. Aus den petroläther. Mutterlaugen kann nach Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation i. Hochvak. nochmals eine kleine Menge von VIII gewonnen werden, das durch Umkristallisation gereinigt wird. Ausbeute 6,0 g (40% d. Th.), Schmp. 56 bis 57°.

$C_{11}H_{14}O_3$. Ber. C 68,04, H 7,22.
Gef. C 68,05, H 7,04.

Eine Methode, die das umständliche Ausschütteln unter Zusatz von Seesand vermeiden läßt, befindet sich in Ausarbeitung.

Einwirkung von *Grignard*schen Verbindungen auf o- und p-Chinolacetate.

Bis auf Abweichungen, die bei den speziellen Beispielen unten angeführt werden, verfuhren wir gleichartig:

Die *Grignard*-Lösungen wurden in der üblichen Weise in absol. Äther dargestellt und die Mengenverhältnisse so gewählt, daß sie 2,5 molar waren. Von dem nicht umgesetzten Mg wurde unter Feuchtigkeitsabschluß abfiltriert und die *Grignard*-Lösung unter Eiskühlung zu einer zirka 0,3 m Lösung des Chinolacetats in absol. Äther tropfenweise zugefügt. Wir verwendeten 4 Mol der *Grignard*-Verbindung auf 1 Mol des Chinolacetats. Jeder Tropfen der einfallenden *Grignard*-Lösung ruft eine gelbe Fällung hervor, deren Farbe im weiteren Verlauf verschwindet. Nach Beendigung der Zugabe erwärmten wir noch kurze Zeit am Wasserbad (5 bis 10 Min.) und zersetzten unter Eiskühlung mit gesättigter NH_4Cl-Lösung. Die noch einmal ausgeätherte wäßr. Lösung

[10] Mesidin wurde von uns aus Nitromesitylen (Org. Synth. Coll. Vol. II, 449) durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel als Katalysator und Alkohol als Lösungsmittel in theoretischer Ausbeute erhalten.

wurde verworfen und die vereinigten Ätherlösungen mit 1 n NaOH ausgeschüttelt; die ersten alkalischen Lösungen färbten sich stark rotbraun; manchmal traten auch noch andere Farben auf, die aber zeitlich nicht beständig waren. Der Grund für dieses Farbenspiel ist uns nicht bekannt. Ist das erhaltene Phenol sehr schwach sauer, so ist es auch bei öfterem Ausschütteln selbst mit konz. Alkalilösungen nicht quantitativ der *Ätherlösung*, die die *Neutralprodukte* enthält, zu entziehen. Hier konnten die im Äther verbliebenen Phenolmengen in den meisten Fällen durch Destillation von den Neutralprodukten getrennt werden. Aus der *alkalischen Lösung*, die die *saure Fraktion* des Reaktionsproduktes enthält, wurden die phenolischen Bestandteile durch Ansäuern und Ausäthern gewonnen und, wie unten beschrieben, gereinigt.

2-Methyl-o-chinolacetat (III). Umsetzung mit:

a) Methylmagnesiumjodid: Eingesetzt wurden 0,64 g III.

Die *saure Fraktion* ergab: 0,15 g o-Kresol, identifiziert durch Schmp. und Mischschmp. der in üblicher Weise dargestellten Phenoxyessigsr. (152 bis 153°); außerdem 0,05 g 2,5-Dimethylphenol, Schmp. der Phenoxyessigsr. 114 bis 115°, keine Depression mit einer authentischen Probe. Die ganz geringe Menge *Neutralbestandteil* wurde nicht näher untersucht.

b) Äthylmagnesiumbromid: Eingesetzt wurden 2 g des Chinolacetats.

Die *saure Fraktion* ergab neben sehr wenig o-Kresol 0,9 g 2-Methyl-5-äthylphenol (IIIa), das nicht kristallisierte. Es wurde in der üblichen Weise in die Phenoxyessigsr. übergeführt, die, aus Alkohol-Wasser umgelöst, bei 99 bis 100° schmolz und mit dem Phenoxyderivat des synthetisch erhaltenen[7] 2-Methyl-5-äthylphenols keine Depression ergab.

c) Isobutylmagnesiumbromid: Eingesetzt wurde 1 g III.

In der *sauren Fraktion* fanden wir nur o-Kresol, das durch den Schmp. und Mischschmp. des 3,5-Dinitrobenzoats identifiziert wurde.

d) Phenylmagnesiumbromid: Eingesetzt wurden 3 g III.

In der *sauren Fraktion* fand sich nur ein Teil (1,7 g) des schwach sauren 2-Methyl-3-oxy-diphenyls IIIc, der Rest blieb trotz öfteren Ausschüttelns mit 10%iger NaOH in der *Neutralfraktion*, aus der noch 0,6 g des obigen Phenols durch Destillation rein gewonnen wurden; aus Petroläther, Hexan oder bei der Destillation (0,02 Torr, 140 bis 145° Luftbadtemp.) wird das Phenol vom Schmp. 70° erhalten. Bei längerem Stehen der Reinsubstanz, auch wenn diese unter dem Lösungsmittel längere Zeit aufbewahrt wird, mit Umwandlung in eine bei 78° schmelzende Modifikation ein; beim Abkühlen dieser Schmelze erhält man wieder die instabilere Form vom Schmp. 70°.

$C_{13}H_{12}O$. Ber. C 84,74, H 6,57, Molgew. 184.
Gef. C 84,76, H 6,63, Molgew. 187 (kryoskopisch in Benzol).

Die PbTA-Oxydation von IIIc ergab unter den üblichen Bedingungen[6] einen Verbrauch von 2,7 Äquival. CH_3COO nach 3 Min. und von 3,5 Äquival. nach 20 Stdn.

Die Methylierung mit Diazomethan oder mit Dimethylsulfat ergab einen öligen Monomethyläther; mit erstgenanntem war die Methylierung nicht quantitativ.

$C_{14}H_{14}O$. Ber. OCH_3 15,6.
Gef. OCH_3 15,4.

2-Phenyl-o-chinolacetat (IV). Umsetzung mit:

Methylmagnesiumjodid: Eingesetzt wurde 1,0 g IV.

Die *saure Fraktion* ergab 0,6 g eines braunen Öls, das durch Destillation im Kugelrohr bei 0,2 Torr gereinigt wurde. Man erhält nach 2maliger Destillation ein farbloses, zähflüssiges Destillat, das bei einer Luftbadtemp. von 100 bis 110° übergeht. Dieses farblose, dickflüssige Phenol, aller Wahrscheinlichkeit nach *4-Methyl-2-oxy-diphenyl (IVa)*, gibt keine kristallisierte Phenoxyessigsr. Sein Verhalten bei der Papierchromatographie entspricht der von uns angenommenen Konstitution.

Als *Neutralbestandteile* wurden 0,3 g eines braunen Öls erhalten, das nicht näher untersucht wurde.

2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat (V). Umsetzung mit:

a) Methylmagnesiumjodid: Eingesetzt wurden 1,74 g Chinolacetat.

Aus der *sauren Fraktion* wurde bisher nur Mesitol erhalten. In der *Ätherlösung* blieb nach dem Ausschütteln mit 1 n NaOH 0,5 g eines leicht beweglichen, terpenartig riechenden Öls, das noch nicht weiter untersucht wurde.

b) Äthylmagnesiumbromid: Eingesetzt wurden 0,9 g Chinolacetat[11].

In der *sauren Fraktion* fand sich das 2,4,6-Trimethyl-3-äthyl-phenol Va, das aber wegen seiner schwach sauren Natur auch teilweise in der *Ätherlösung* zurückblieb. Aus dieser wurde das obige Phenol durch Destillation von den anderen Bestandteilen abgetrennt; Gesamtausbeute: 0,6 g. Va destilliert bei 0,01 Torr und 60 bis 80° Badtemp. in Form eines farblosen Öls, das leicht zu langen weißen Nadeln erstarrt, die mesitolähnlich riechen und an der Luft rötliche Farbe annehmen. Nach dem Umlösen aus Petroläther schmelzen die Kristalle bei 96 bis 97°.

$C_{11}H_{16}O$. Ber. C 80,43, H 9,82, Molgew. 164.
Gef. C 80,63, H 9,83, Molgew. 160 (kryoskopisch in Benzol)

Die PbTA-Oxydation ergab unter den üblichen Bedingungen[6] nach 3 Min einen Verbrauch von 2,05 Äquival. CH_3COO, der über 18 Stdn. konstant blieb.

Der mit Dimethylsulfat dargestellte Methyläther ist ein bei 12 Torr unter 105 bis 110° Badtemp. übergehendes farbloses Öl.

c) Phenylmagnesiumbromid: Eingesetzt wurden 5,0 g V.

In der *sauren Fraktion* fand sich nur Mesitol; in der *Ätherlösung* fanden wir an Neutralprodukten neben Diphenyl und Diphenylmethylcarbinol ein weiteres kristallisiertes Produkt vom Schmp. 113° und als Hauptreaktionsprodukt 1 g eines gelblichen, zähen Öls (Vb). Das 2,4,6-Trimethyl-3-phenylphenol (?) ist erst in 10%iger NaOH in der Kälte löslich. Das Öl wurde durch Destillation bei 0,08 Torr und einer Badtemp. von 120 bis 125° gereinigt. Alle Versuche, es aus verschiedenen Lösungsmitteln, auch durch Tiefkühlung kristallisiert zu erhalten, schlugen fehl.

$C_{15}H_{16}O$. Ber. C 84,88, H 7,60.
Gef. C 84,23, H 7,51.

Die PbTA-Oxydation ergab einen etwas niedrigeren Verbrauch als er für ein Phenol der Klasse 1 berechnet ist[6], nämlich 1,8 Äquival. CH_3COO nach 3 Min

[11] Dieser Versuch wurde von *F. Sinwel* (Dissertation Univ. Wien, 1950) durchgeführt.

Er blieb weiterhin konstant. Mit rauchender Salpetersäure im Essigsäure-nhydrid-Eisessig-Gemisch (1 : 1) trat bei — 10° keine Nitrierung ein.

Bei der Umsetzung mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid und mit Chloressig-säure konnte keine Reaktion erzielt werden.

V b mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung oxydiert, ergab Benzoe-säure.

Die neutrale, kristallisierte Substanz vom Schmp. 113°, die auch in sieden-der 1 n NaOH unlöslich ist und in einer Menge von 0,1 g nach dem Umlösen aus Petroläther anfiel, ist in ihrer Konstitution noch nicht aufgeklärt; die nalytischen Daten stimmen auf die Formel $C_{15}H_{16}O_2$.

$C_{15}H_{16}O_2$. Ber. C 78,91, H 7,07.
Gef. C 78,72, H 7,33.

4-Methyl-p-chinolacetat (VI). Umsetzung mit:

a) Methylmagnesiumjodid: In der *sauren Fraktion* fanden wir nur 2,4-Di-nethylphenol, das durch die Phenoxyessigsr. identifiziert wurde.

b) Phenylmagnesiumbromid: Wir beschreiben diese Umsetzung genauer, veil sich, wie schon im theoret. Teil erwähnt, bei der Einwirkung der *Grig-nard*schen Verbindung und von Phenyllithium ein charakteristischer Unter-chied ergab. Die *Grignard*-Lösung wurde aus 1 g Mg und 6,4 g Brombenzol n 50 ml Äther dargestellt; die Reaktion wurde mit einigen Tropfen Methyl-odid eingeleitet. Die wie oben beschrieben filtrierte *Grignard*-Lösung wurde lann unter den gewöhnlichen Bedingungen zu einer Lösung von 1,8 g des Chinolacetats in 50 ml absol. Äther zutropfen gelassen und wie beschrieben ufgearbeitet. Es wurden bei der Reaktion keine besonderen Beobachtungen emacht. In der wäßr. Phase, die nach der Zersetzung mit Ammonchlorid-ösung anfiel, war keine organische Substanz enthalten. Die Ätherphase chüttelten wir 10mal mit 1 n und 5mal mit 2,5 n NaOH durch. Es konnte rotzdem keine völlige Erschöpfung der Ätherphase an Phenol erreicht verden. Nach dem Ansäuern wurde das Phenol in Äther aufgenommen und estilliert; bei 0,1 Torr ging bei 75 bis 80° Badtemp. wenig gelbliches Öl, das -Kresol darstellt, über, der Rest destilliert bei 0,005 Torr und 85 bis 95° Badtemp. fast völlig zunächst als Öl, das kristallinisch erstarrt. Ausbeute: ,8 g VIa *(5-Methyl-2-oxy-diphenyl).*

Die im Äther verbliebene Substanz wurde durch Destillation aufgetrennt: Bei 0,1 Torr und 70 bis 80° Badtemp. destillierte wenig farbloses Öl, bei 80 bis 00° ging reines Diphenyl über. Der zurückgebliebene Rest wurde mit 10%iger NaOH behandelt, in der er bis auf eine geringe Trübung, die durch Zentri-ugieren entfernt wurde, löslich war; aus der alkalischen Lösung fielen bei äurezusatz und der wie oben durchgeführten Aufarbeitung noch 0,5 g von Ia an. Das *5-Methyl-2-oxy-diphenyl* schmilzt nach dem Umlösen aus Petrol-ther bei 67 bis 68°.

$C_{13}H_{12}O$. Ber. C 84,74, H 6,57.
Gef. C 84,74, H 6,61.

Die PbTA-Oxydation ergab unter den üblichen Bedingungen[6] nach 3 Min. nen Verbrauch von 2,47 Äquival. CH_3COO, der bis zu 2 Stdn. konstant blieb.

Das in der üblichen Weise dargestellte 3,5-Dinitrobenzoat schmilzt bei 15 bis 116°.

Zum *Konstitutionsbeweis* des bisher unbekannten Phenols VIa wurde der it Dimethylsulfat hergestellte Methyläther mit der für die Bildung der arbonsäure berechneten Menge 0,5 n $KMnO_4$ in karbonatalkalischer Lösung

auf dem kochenden Wasserbad bis zur Entfärbung erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde neben etwas unverändertem Methyläther eine Säure erhalten, die durch Sublimation bei 0,005 Torr und einer Badtemp. von 150 bis 160° gereinigt wurde. In der Mischung mit synthetisch erhaltener 4-Methoxy-5-phenyl-benzoesäure (XI) trat keine Depression des Schmp. ein.

4-Phenyl-p-chinolacetat (VII). Umsetzung mit:

Methylmagnesiumjodid: Eingesetzt wurden 0,68 g VII.

Als *saure Bestandteile* wurden 0,5 g eines leicht bräunlich gefärbten kristallinen Substanzgemisches erhalten. Durch Sublimation i. Hochvak. bei 120° und 0,005 Torr wird keine Trennung erreicht. Das ganze Destillat wurde daher in Äther gelöst und nach Zusatz von Petroläther zur Kristallisation gebracht. Die auf diese Weise erhaltenen Kristalle werden abfiltriert und zeigen einen Schmp. von 157 bis 160°; mit 4-Oxydiphenyl geben sie keine Depression. Aus der Mutterlauge kristallisierte nach dem Einengen auf ein kleineres Volumen abermals eine weiße Substanz vom Schmp. 104 bis 108° aus. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Petroläther stieg der Schmp. schließlich auf 112 bis 113°, Mischschmp. mit *3-Methyl-4-oxy-diphenyl (VIb)* gab keine Depression. Ausbeute zirka 0,2 g.

Die *Neutralteile* wurden bei 0,005 Torr destilliert und gaben bei einer Luftbadtemp. von 100° eine sehr geringe Menge eines farblosen Öls und von 100 bis 120° weiße, nadelförmige Kristalle vom Schmp. 113 bis 114°, die mit VIb ebenfalls keine Depression ergaben.

2,4,6-Trimethyl-p-chinolacetat (VIII). Umsetzung mit:

Äthylmagnesiumbromid: Eingesetzt wurden 5,0 g VIII.

In der *sauren Fraktion* wurden nur 0,2 g Mesitol gefunden; die *Ätherlösung* enthielt 4,1 g eines leicht beweglichen, terpenartig riechenden Öls, dessen Konstitutionsaufklärung noch nicht abgeschlossen ist.

Einwirkung von Phenyllithium auf o- und p-Chinolacetate

Zur Darstellung einer äther. Lösung von Phenyllithium verfuhren wir folgendermaßen:

2,2 Mole Li wurden von der Oxydschicht befreit, fein geschnitzelt und zusammen mit etwa der Hälfte der zur Herstellung einer zirka 0,5 m Lösung von Lithiumphenyl nötigen Menge absol. Äthers in einen Dreihalskolben gebracht, der mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter mit Gaseinleitung versehen war. Nun wurde mit Eis und Wasser gekühlt und die im Kolben enthaltene Luft durch Durchleiten von trockenem, sauerstofffreiem Stickstoff verdrängt und darnach, um Ätherverluste zu vermeiden, der Gasstrom stark gedrosselt.

Nunmehr läßt man unter dauerndem Rühren und fortgesetztem Kühlen 1 Mol Brombenzol, gelöst in der restlichen Menge absol. Äthers, in etwa $^1/_2$ Std. zutropfen. Sobald alles Brombenzol zugesetzt worden ist, wird noch 20 Min. weitergerührt und die Lösung des Lithiumphenyls rasch durch eine Sinternutsche G_2 in ein vor Feuchtigkeit geschütztes Gefäß filtriert. Die so erhaltene, meist etwas trübe Lösung wurde für die weiteren Umsetzungen bereitgehalten.

Die Umsetzungen der Chinolacetate mit Phenyllithium führten wir in trock. O_2-freiem Stickstoff durch und verwendeten im übrigen die gleiche Apparatur, wie wir sie für die Darstellung des Phenyllithiums beschrieben haben.

Zu einer etwa 0,1 m Lösung der Chinolacetate in absol. Äther wurde unter dauerndem Rühren und Kühlen mit Eiswasser die vorher filtrierte 0,5 m Äther. Phenyllithiumlösung zugetropft. Pro Mol Chinolacetat wurden 5 Mole Phenyllithium eingesetzt.

Sofort mit dem ersten Tropfen der Phenyllithiumlösung tritt in allen Fällen Bildung eines weißen bis leicht gelblichen Niederschlags ein, der bei weiterem Zusatz von Phenyllithium noch mehr zunimmt, sich aber wiederum vermindert oder ganz auflöst, sobald 2,5 bis 3 Mol Phenyllithium zugesetzt worden sind. Mehr oder minder starke Verfärbungen, insbesondere beim 2-Methyl-o-chinolacetat, das intensive Blaufärbung ergibt, gehen mit der Bildung des Niederschlags Hand in Hand. Auch die Färbungen nehmen aber ab, sobald 2,5 bis 3 Mol Phenyllithium zugesetzt wurden. Am Ende der Reaktion sind alle Lösungen leicht gelb gefärbt.

Die Reaktion ist mit dem Zusatz der ber. Menge (5 Mol) Phenyllithium beendet und das Reaktionsgemisch wird nun mit konz. eiskalter Ammonchloridlösung zersetzt. Die wäßr. Phase wird nach ihrer Abtrennung von der äther. Schicht noch 1- bis 2mal mit wenig Äther ausgeschüttelt und nachher verworfen. Die vereinigten äther. Lösungen werden nun mit 1 n oder 10%iger NaOH mehrmals ausgeschüttelt, um die *sauren Bestandteile* des Reaktionsgemisches von den *Neutralteilen*, die im Äther gelöst bleiben, zu trennen. Allerdings konnte in keinem Falle eine völlige Abtrennung der durch die Reaktion des Phenyllithiums mit dem jeweiligen Chinolacetat entstehenden Phenole von den Neutralbestandteilen erreicht werden, im Gegenteil, die Hauptmenge dieser Phenole findet sich wegen ihrer ausgesprochen schwach sauren Eigenschaften immer bei den Neutralteilen.

2-Methyl-o-chinolacetat (III). Eingesetzt wurden 1,48 g III.

Beim Ausschütteln der äther. Lösung der Reaktionsprodukte mit 10%iger NaOH verfärbt sich der alkalische Extrakt stark rot bis rotbraun. Nach etwa 4maligem Ausschütteln wurde die Extraktion mit NaOH beendet, die alkalische Lösung angesäuert und ausgeäthert. Aus dieser Ätherlösung wurde etwa 1 g eines braunen, dickflüssigen Öles erhalten, aus dem durch Destillation bei 0,008 Torr (Luftbadtemp. 50°) eine kleine Menge o-Kresol abgetrennt und bei 110 bis 120° ein gelbrot erstarrendes Substanzgemisch gewonnen werden konnte. Dieses feste Destillat wurde nun mit Benzol übergossen, wobei ein Teil davon ungelöst blieb und abfiltriert wurde. Das benzolische Filtrat wurde an einer kurzen Säule Al_2O_3 chromatographiert. Beim Eluieren mit Äther läßt sich dabei eine weiße, kristalline Verbindung vom Schmp. 72° erhalten, die mit *4-Methyl-3-oxy-diphenyl (IIIc)* keine Depression des Schmp. ergibt. Die von der benzol. Lösung abfiltrierten festen Anteile wurden bei 0,005 Torr zu sublimieren versucht. Dabei tritt bereits bei einer Luftbadtemp. von 90° merkliche Zersetzung ein und zudem läßt sich kein einheitliches Destillat erhalten. Eine sehr kleine Menge einer in feinen, dunkelroten Nadeln kristallisierenden Substanz vom Schmp. 108 bis 112°, die dabei erhalten worden war, wurde von uns nicht weiter untersucht.

Aus der nach dem Ausschütteln mit 10%iger NaOH verbliebenen rötlich gefärbten *Ätherlösung* wurden 2,5 g eines braunen, stark nach Acetophenon riechenden Produktes erhalten. Durch Destillation bei 0,005 Torr ließ sich daraus das Acetophenon bei einer Luftbadtemp. von 70° abdestillieren, während von 95 bis 105° ein Destillat erhalten wurde, das teilweise kristallisierte. Durch nochmalige vorsichtige Destillation dieser Fraktion unter den gleichen Bedingungen konnte der ölige Anteil bei 90 bis höchstens 95° von den etwas schwerer flüchtigen Kristallen getrennt werden. Diese Kristalle wurden

nun aus Petroläther umkristallisiert und konnten als *4-Methyl-3-oxy-diphenyl (IIIc)* identifiziert werden. Das ölige Destillat aber lieferte beim Durchschütteln mit 10%iger NaOH 0,4 g Diphenylmethylcarbinol und weitere Mengen des obigen Phenols. Die gesamte Ausbeute an *4-Methyl-3-oxy-diphenyl (IIIc)* betrug 0,7 g vom Schmp. 72 bzw. 79° nach 1tägigem Stehen (auf die Dimorphie dieser Verbindung wurde bereits an früherer Stelle hingewiesen).

Bei einem Molverhältnis 1 : 1 entsteht aus 2-Methyl-o-chinolacetat und Phenyllithium kein phenyl-substituiertes Phenol. Zwei Drittel des eingesetzten Chinolacetats wurden wieder zurückgewonnen und daneben hatten sich nur ganz geringe Mengen Acetophenon und vermutlich auch etwas o-Kresol gebildet.

2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat (V). Eingesetzt wurden 1,72 g V.

Beim Ausschütteln mit 1 n NaOH verfärbt sich die alkalische Lösung leicht bräunlich und gibt beim Ansäuern eine weiße Emulsion. Nach ungefähr 8maligem Ausschütteln mit NaOH wurde die Extraktion beendet, der alkalische Extrakt angesäuert und ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers blieb nur eine kleine Menge phenolischer Bestandteile in Form eines braunen Öles zurück, das schwachen Phenolgeruch zeigte und nicht weiter untersucht wurde.

Die nach dem Ausschütteln mit 1 n NaOH verbliebene Ätherlösung enthält die *Neutralbestandteile.* Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers verbleiben etwa 2,5 g eines teilweise kristallinen Substanzgemisches zurück, das der Destillation im Kugelrohr bei 0,1 Torr unterworfen wurde. Bei 95 bis 110° (Luftbad) ging ein leicht bewegliches, flüssiges Destillat über, das durch Darstellung des Semicarbazons, durch Schmp. und Mischschmp. mit dem Semicarbazon des Acetophenons, als *Acetophenon* identifiziert wurde. Von 120 bis 130° wurde in einer Menge von 1,7 g ein zähflüssiges, farbloses Destillat erhalten, das zur weiteren Reinigung noch ein zweites Mal bei 0,008 Torr destilliert wurde. Dabei ließ sich eine geringe Menge Vorlauf bei etwa 70° überdestillieren, während die Hauptmenge zwischen 95 und 105° destillierte.

Von diesem zuletzt erhaltenen Produkt wurden 1,3 g mit etwa 80 ml 10%iger NaOH gut durchgeschüttelt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete, der durch eine Sinternutsche abfiltriert und gut mit Wasser gewaschen wurde. Eine Probe davon wurde i. Hochvak. (0,008 Torr) sublimiert, wobei von 80 bis 90° feine weiße Nädelchen erhalten wurden, die einen Schmp. von 79 bis 80° zeigten und mit *Diphenylmethylcarbinol* keine Depression des Schmp. ergaben. Insgesamt wurden aus 1,3 g Öl 0,35 g Diphenylmethylcarbinol erhalten.

Beim Ansäuern des alkalischen Filtrats vom Diphenylmethylcarbinol scheidet sich ein Öl ab, das mit Äther ausgeschüttelt und nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers der Destillation i. Hochvak. (0,008 Torr) unterworfen wurde, bei einer Luftbadtemp. von 105 bis 110° wird ein farbloses zähes Öl erhalten, das identisch mit dem durch Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf *2,4,6-Trimethyl-o-chinolacetat* gewonnenen Produkt V ist.

4-Methyl-p-chinolacetat (VI). Eingesetzt wurden 3,46 g VI.

Die *saure Fraktion,* die durch 4maliges Ausschütteln mit 1 n NaOH und nachfolgendes Ansäuern und Ausäthern der alkalischen Lösung erhalten worden war, ergab 2 g eines dunkelroten, kresolartig riechenden Gemisches, das im Kugelrohr destilliert wurde. Dabei ging bei 0,025 Torr und einer Luft

badtemp. von 75 bis 85° ein gelblich gefärbtes Destillat über, das bei starker Kühlung in langen, spießigen Kristallen erstarrte. Von 110 bis 120° wird weiters eine kleine Menge eines etwas braun gefärbten, dickflüssigen Öles erhalten, das nicht weiter untersucht wurde. Das von 75 bis 85° übergegangene Destillat wog etwa 1 g und wurde zur weiteren Reinigung aus einem kleinen Kölbchen mit eingebauter *Widmer*-Spirale fraktioniert. Von dem so gereinigten Produkt wurde sodann ein 3,5-Dinitrobenzoat hergestellt, von dem Schmp. und Mischschmp. mit dem 3,5-Dinitrobenzoat des *Phenols* übereinstimmten.

Aus der nach dem Ausschütteln mit 1 n NaOH verbliebenen Ätherlösung wurden die *Neutralteile* erhalten. Ein großer Teil dieses Gemisches ist zunächst schwer ätherlöslich und kristallisiert bereits beim Abdampfen des Äthers aus. Wird der Äther vollständig entfernt, so erhält man neben den weißen Kristallen ein braunes Öl. Es ist ohneweiters möglich, die Kristalle abzufiltrieren und gut mit Äther auszuwaschen. Sie zeigen einen unscharfen Schmp. und können in einem verschlossenen Gefäß einige Zeit unverändert aufbewahrt werden. Zahlreiche Versuche, aus diesem schwer ätherlöslichen Produkt zu einem reinen Stoff zu gelangen, schlugen bisher fehl. Lediglich *3-Methyl-4-oxy-diphenyl (VIb)* das aber leicht ätherlöslich ist, konnte in unbefriedigenden Ausbeuten aus dem Gemisch erhalten werden. Dieses wurde aber auch im Filtrat des schwer ätherlöslichen Substanzgemisches neben Acetophenon festgestellt. Wenn man aber das ganze Gemisch unfiltriert längere Zeit stehen läßt, oder wenn man es unter Erwärmen in Benzol auflöst, tritt offensichtlich eine Umwandlung des schwer ätherlöslichen Stoffes ein, denn es läßt sich nunmehr kein in Äther schwer lösliches Produkt mehr isolieren.

Zur Aufarbeitung der *Neutralteile* wählten wir daher folgenden Weg: Das rohe, aus der äther. Lösung erhaltene Produkt (8,3 g) wurde i. Hochvak. bei 0,005 Torr und einer Luftbadtemp. von 75 bis 85° vom *Acetophenon* befreit. Es konnten rund 2 g Acetophenon abdestilliert werden. Der Rückstand der Destillation kristallisiert beim Erkalten durch und wird sodann frei von Lösungsmitteln, mit Portionen von je 150 ml 10%iger NaOH mehrmals gut durchgeschüttelt. Das *Diphenylmethylcarbinol*, das sich anfangs ölig auf der Lauge abscheidet, wird bei öfterem Wechsel der Lauge allmählich kristallin und kann durch Umkristallisation gereinigt werden. Aus den abgeheberten bzw. abfiltrierten alkalischen Lösungen wird durch Ansäuern und Ausäthern rund 2,7 g rohes *3-Methyl-4-oxy-diphenyl (VIb)* gewonnen, das durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther-Petroläther rein erhalten werden kann. Schmp.: 113 bis 114°, Schmp. und Mischschmp. stimmen mit dem auf synthetischem Wege hergestellten Produkt überein.

Mit der Untersuchung des oben erwähnten schwer ätherlöslichen Reaktionsproduktes, in dem wir eines der möglichen Diole B (vgl. S. 1258) vermuten, sind wir beschäftigt.

Synthese der Phenole.

4-Methyl-3-oxy-diphenyl (IIIc). Das Sulfat des *2-Nitro-4-aminotoluols* stellten wir nach der Vorschrift von *Fierz-David* und *Blangey*[12] her. 10 g dieses Sulfats in 12 ml HCl (1 : 1) gelöst, wurden unter Eiskühlung mit einer Lösung von 3,5 g $NaNO_2$ in 10 ml Wasser diazotiert, dann unter kräftigem Rühren 5 g Magnesiumsulfat[13] und 40 ml Benzol zugefügt und unter Kühlung

[12] Grundlegende Operationen der Farbenchemie, 5. Aufl., Wien 1943, S. 159.

[13] *M. Gomberg* und *W. E. Bachmann*, J. Amer. chem. Soc. **46**, 2339 (1924); **49**, 250 (1927).

mit Eis-Kochsalzgemisch 35 ml 15%ige NaOH zutropfen gelassen. Nach dem Verdünnen mit Benzol, Abtrennen der Benzolschicht durch Zentrifugieren und Trocknen, wurde das Benzol abdestilliert und der Rückstand der Wasserdampfdestillation unterworfen. Ausäthern des Destillats, Abdampfen des Äthers und Umlösen aus Alkohol unter Kühlung im CO_2-Schnee ergab schwach gelbliche Kristalle (IX), Schmp. 61 bis 62°. Dieses *4-Methyl-3-nitro-diphenyl* reduzierten wir durch katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel in alkohol. Lösung zum Amin: 84 mg IX nahmen innerhalb von 2 Stdn. 25,4 ml H_2 auf (ber. 26,0 ml) und ergaben nach der üblichen Aufarbeitung ein unter 0,01 Torr bei 110° Badtemp. destillierendes Öl, das bald zu weißen Kristallen erstarrt; dieses *4-Methyl-3-amino-diphenyl* schmilzt bei 54 bis 55°, Ausbeute 68 mg, das sind 90% d. Th. Das Amin führten wir in der üblichen Weise durch Diazotierung und Verkochung mittels 20%iger H_2SO_4 in das Phenol über, das nach dem Ausäthern als ein bei 0,005 Torr und 115° Badtemp. destillierendes Öl, welches sofort auskristallisierte, gewonnen werden konnte; Umlösen aus Petroläther ergab zunächst bei 72° schmelzende Kristalle, deren Schmp. nach einem Tag auf 78° stieg und mit IIIc keine Depression zeigte.

2,4,6-Trimethyl-3-äthyl-phenol (Va). *1,3,5-Trimethyl-2-äthyl-benzol* wurde aus dem *Acetomesitylen*[14] dargestellt. Die Versuche, die Carbonylgruppe nach *Wolff-Kishner* zu reduzieren, schlugen fehl. Es wurden daher 6 g Acetomesitylen mit 15 g Zinkamalgam und 60 ml HCl (1 : 1) unter Zusatz von Benzol und etwas Eisessig als Lösungsvermittlern[15] 6 Tage zum Sieden erhitzt. Vom unveränderten Keton (es wurde der Gehalt auf Grund des UV-Spektrums zu 7% gefunden) trennten wir den Kohlenwasserstoff durch Erhitzen mit Na auf 150° und anschließende Destillation; Sdp_{18} 95 bis 96°, n_D^{19} 1,5071[16].

Pikramid wurde nach der Vorschrift von *Holleman*[17] dargestellt und nach *Blangey*[18] unter Feuchtigkeitsausschluß bei 35 bis 40° in einer Lösung von $NaNO_2$ in 100%iger H_2SO_4 diazotiert. Sodann kuppelten wir unter Rühren und guter Kühlung mit einer tropfenweise zugesetzten Lösung von Trimethyläthylbenzol in Eisessig[19], wobei sich in 80%iger Ausbeute der Azofarbstoff X (S. 1257), Schmp. roh 168° (Zers.) bildete, der ohne weitere Reinigung durch Kochen mit $SnCl_2$ und konz. HCl gespalten wurde. Aus dem alkalisch gemachten Reaktionsgemisch wurde das Amin ausgeäthert und dieses durch Überführen in 2 n HCl-Lösung von Neutralprodukten getrennt. Das durch neuerlichen Alkalizusatz und Ausäthern gewonnene *2,4,6-Trimethyl-3-äthyl-anilin* geht bei 0,05 Torr und 60° Badtemp. als gelbliches Öl über, das in absol. Äther gelöst und mit trockenem HCl-Gas als Chlorhydrat gefällt wurde; Schmp. 180° (Zers.). Ausbeute gering.

$C_{11}H_{18}NCl$. Ber. Cl 17,8. Gef. Cl 18,3.

Das Chlorhydrat wurde im Überschuß HCl (1 : 2) gelöst, in der üblichen Weise diazotiert und — wegen der Wasserdampfflüchtigkeit des Phenols — unter Rückfluß verkocht; anschließende Wasserdampfdestillation und Subli-

[14] *C. R. Noller* und *R. Adams*, J. Amer. chem. Soc. **46**, 1892 (1924).
[15] *E. L. Martin*, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1438 (1936).
[16] *L. I. Smith* und *M. A. Kiess*, J. Amer. chem. Soc. **61**, 284 (1939).
[17] *A. F. Holleman*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **49**, 112 (1930).
[18] *L. Blangey*, Helv. chim. Acta **8**, 780 (1925).
[19] *L. I. Smith* und *J. H. Paden*, J. Amer. chem. Soc. **56**, 2169 (1934).

mation des erhaltenen Rohproduktes (12 Torr, 80 bis 90° Badtemp.) ergab weiße Kristalle vom Schmp. 95 bis 97°, die in der Mischung mit Va keine Depression ergaben.

3-Methyl-4-oxy-diphenyl (VIb). Diphenyl wurde nach der Vorschrift von *Bell, Kenyon* und *Robinson*[20] zu einem Gemisch von *o- und p-Mononitrodiphenyl* nitriert. Bei der Aufarbeitung folgten wir bis auf eine unten näher ausgeführte Änderung der gegebenen Vorschrift, die ohne weitere Schwierigkeiten die Gewinnung reinen p-Nitrodiphenyls vom Schmp. 114° erlaubt. Die Aufarbeitung jener Fraktion, die die Hauptmenge des o-Nitrodiphenyls enthielt, ließ sich aber nach der gegebenen Vorschrift nicht gut durchführen. Deshalb haben wir diese Fraktion an Al_2O_3 chromatographiert. Das o-Nitrodiphenyl findet sich rein in den ersten Alkohol-Eluaten; Schmp. 35 bis 36°.

Zur Darstellung des *p-Aminodiphenyls* hydrierten wir das p-Nitrodiphenyl mit *Raney*-Nickel in alkohol. Lösung. Nach Beendigung der rasch erfolgenden Wasserstoffaufnahme, Filtration des Katalysators, Abdampfen des Alkohols i. Vak. erhielten wir in quantitativer Ausbeute das p-Aminodiphenyl vom Schmp. 48 bis 49°.

Die Überführung dieser Verbindung in das *p-Oxydiphenyl* führten wir etwas anders als bisher beschrieben durch, da die Ausbeuten nach den älteren Vorschriften unbefriedigend waren. 15 g Chlorhydrat des p-Aminodiphenyls, dargestellt aus einer alkohol. Lösung des freien Amins durch Zugabe der ber. Menge Salzsäure, wurden in einer Mischung von 90 ml Eisessig und 90 ml absol. Dioxan suspendiert[21]. Unter dauerndem Rühren und Kühlung mit einem Eis-Kochsalzgemisch wurde in schnellem Strom Äthylnitrit im Überschuß eingeleitet, 1 Std. nach dem Einleiten des Äthylnitrits bei der gleichen Temp. belassen und weitergerührt. In der Flüssigkeit war am Ende des Versuches ein Niederschlag (Chlorid der Diazoniumverbindung) enthalten. Nunmehr wurde zum Reaktionsgemisch konz. wäßr. Harnstofflösung bei 0° bis zum Aufhören der N_2-Entwicklung zugesetzt und langsam auf einem Wasserbad erwärmt. Das Volumen der Lösung betrug 600 bis 800 ml. Die N_2-Entwicklung erfolgt sehr langsam und gleichmäßig. Zur völligen Zerstörung des Diazoniumsalzes erhitzten wir noch 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad, wobei sich schließlich ein rotbraunes Öl, das auf der Flüssigkeit schwimmt, abscheidet. Beim Erkalten der Lösung erstarrt das Öl zu einer bröckligen Masse und aus der kalten Lösung kristallisiert das 4-Oxydiphenyl in dichten, weißen Kristallen aus. Ohne von diesen festen Stoffen abzufiltrieren, wurde mit Äther ausgeschüttelt, die äther. Lösung mit 10%iger NaOH extrahiert, der alkalische Extrakt angesäuert und das ausgefallene weiße 4-Oxydiphenyl mit Äther nochmals ausgeschüttelt. Diese Ätherlösung wurde nunmehr mit Natriumbikarbonat entsäuert, getrocknet und der Äther abgedampft. Den Rückstand reinigten wir durch mehrmaliges Auskochen mit Petroläther, in dem das 4-Oxydiphenyl nicht löslich ist. Ausbeute 6 bis 7 g 4-Oxydiphenyl vom Schmp. 162 bis 164° (50% d. Th.).

3-Phenyl-6-oxy-benzaldehyd wurde nach der Vorschrift von *F. Bell* und *J. Kenyon*[22] nach der Methode *Reimer-Tiemann* dargestellt. Wir geben im folgenden das von uns angewendete Verfahren wieder, das in einigen Punkten

[20] *F. Bell, J. Kenyon* und *P. H. Robinson*, J. chem. Soc. London **1926**, 242.

[21] Vgl. *W. Smith* und *C. E. Waring*, J. Amer. chem. Soc. **64**, 469 (1942).

[22] *F. Bell* und *J. Kenyon*, J. chem. Soc. London **1926**, 3044.

von der vorliegenden Vorschrift abweicht. 5 g p-Oxydiphenyl wurden 3 Stdn. mit einer Mischung von 6,25 g Chloroform, 6,25 g NaOH und 156 ml Wasser am Rückfluß erhitzt. Von einem während der Reaktion gebildeten Niederschlag wurde heiß abfiltriert. Beim Ansäuern des Filtrats gewannen wir den rohen Aldehyd mit dem Schmp. von 85 bis 95°. Der während der Reaktion gebildete Niederschlag wurde mit heißem Wasser ausgelaugt und die erhaltenen wäßr. Lösungen ebenfalls angesäuert. Aus diesen Filtraten wurde nur mehr unverändertes 4-Oxydiphenyl gewonnen. Da der erhaltene Aldehyd sehr unrein war und sich durch Kristallisation nicht von 4-Oxydiphenyl trennen ließ, wurde an einer Al_2O_3-Säure 2mal chromatographiert, wobei Benzol als Lösungs- und Elutionsmittel diente. Der Aldehyd findet sich in den ersten Eluaten, deren Rückstand, aus Äther-Petroläther umkristallisiert, den Aldehyd vom Schmp. 99 bis 101° lieferte.

3-Methyl-4-oxy-diphenyl (VIb). 0,2 g 3-Phenyl-6-oxybenzaldehyd erhitzten wir zusammen mit 1,5 ml Alkohol, 0,6 ml Eisessig, 6 ml HCl (1 : 2) und 0,2 g Zinkamalgam 5 Stdn. unter Rückfluß. Nun wurde mit Wasser auf das Doppelte verdünnt und 4mal mit Äther ausgeschüttelt. Der leicht gelbliche Rückstand der getrockneten Ätherlösung wurde im Kugelrohr bei 0,005 Torr sublimiert. Dabei ließen sich bei einer Badtemp. von 110 bis 120° feine, weiße Kristalle erhalten, die einen Schmp. von 113 bis 114° zeigten.

$C_{13}H_{12}O$. Ber. C 84,74, H 6,57.
Gef. C 84,68, H 6,30.

4-Methoxy-5-phenyl-benzoesäure XI. Zur Darstellung des 4-Methoxy-5-phenyl-acetophenons folgten wir der von *Slotta* und *Nold*[23] angegebenen Arbeitsvorschrift.

Die Oxydation dieser Verbindung zur 4-Methoxy-5-phenyl-benzoesäure wurde nicht mit Chlorkalk, sondern analog einem von *Johnson* und Mitarbeitern[24] beschriebenen Verfahren mit Bromlauge durchgeführt. Die nach der angegebenen Vorschrift erhaltene rohe Säure wurde nun in einem Überschuß von Äther gelöst, die Ätherlösung filtriert, getrocknet und schließlich etwa auf das halbe Volumen eingedampft. Dabei scheidet sich die Hauptmenge der Säure ab. Nach der Filtration wurde noch gut mit Äther nachgewaschen, die Mutterlauge zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Die aus dem Äther und aus Benzol gewonnene Säure ist rein weiß und hat einen Schmp. von 215 bis 218°. Die benzol. Mutterlaugen enthalten noch etwa 1 g unreines Produkt, das durch Sublimation weitgehend gereinigt werden kann. Eine kleine, durch Sublimation im Kugelrohr gereinigte Probe gab einen Schmp. von 219 bis 221° (Lit. 217,5 bis 218°). Ausbeute mehr als 95% d. Th.

Die Mikro-C,H-Analysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. Bei der Einwirkung von geeigneten *Grignard*schen Verbindungen auf o-Chinolacetate mit einer zum Oxo-Sauerstoff freien m-Stellung

[23] *K. H. Slotta* und *A. E. Nold*, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 2226 (1935).
[24] *W. S. Johnson, C. D. Gutsche* und *R. D. Offenhauer*, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1648 (1946).

tritt der Alkyl- bzw. Arylrest in diese Position unter Bildung von *Phenolen* ein. Lithiumphenyl reagiert wie C_6H_5MgBr. Diese Reaktionsweise erklärt sich durch eine *1,4-Addition* der metallorganischen Verbindung an das konjugierte System $\rangle C{=}C{-}C\langle^{O}$ und nachherige Wasserabspaltung. Durch diese Reaktion ist die Einführung eines geeigneten Alkyl- oder Arylrestes in die m-Stellung zu der Hydroxylgruppe eines o-substituierten Phenols möglich.

2. Bei der Einwirkung der *Grignard*schen Verbindungen und von Lithiumphenyl auf p-Chinolacetate mit freien o- und m-Stellungen zum Oxo-Sauerstoff entstehen *Phenole*, deren Entstehung durch eine *primäre 1,2-Addition* der genannten Reagentien an die Carbonylgruppe und eine bei der Wasserabspaltung eintretende Wanderung eines Restes erklärt werden kann. Eine *1,4-Addition wird nicht* beobachtet.

Eine einfache Synthese mehrfach substituierter Äthane.

III. Mitteilung: Über den vermutlichen Reaktionsmechanismus.

Von

E. Ziegler, W. Kaufmann[1] und N. Kreisel.

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz.

(Eingelangt am 24. Juli 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

In den vorhergehenden Mitteilungen[2, 3] wurde über die Synthese des α, β-Dichlorvinyl-phenyläthers (I) berichtet und gezeigt, daß dieser Stoff mit Phenol unter Entbindung von HCl zum 1,1,2,2-Tetra-(p-oxyphenyl)-äthan (XVI) reagiert. Ferner konnte hier auf die Rolle des α, α, β-Trichloräthyl-phenyläthers (II) als Zwischenprodukt hingewiesen werden.

Bezüglich des Reaktionsmechanismus wurde angenommen, daß das Phenol primär mit den sehr reaktionsfähigen Cl-Atomen des Äthers II zum Phenolaryl-äther XV reagiert, welch letzterer schließlich eine nach Art der Retropinakolin-Umlagerung erfolgende Stabilisierung zu XVI erfährt. Wie die folgenden Beispiele nun zeigen, kann während der Umlagerung der in I bzw. II enthaltene Phenolkern durch einen substituierten Phenolkern verdrängt werden.

Bringt man z. B. den α, α, β-Trichloräthyl-phenyläther (II) mit o-Kresol zur Reaktion, so resultiert als Endprodukt dieser Synthese ein mit vier o-Kresylresten substituiertes Äthanderivat (III) vom Schmp. 276 bis 278°. Die Struktur von III ergibt sich aus dem oxydativen Abbau seines Tetramethyläthers IV zu V. Einen weiteren Beweis für die vollkommen symmetrische Struktur von III liefert seine Synthese aus α, β-Dichlor-

---

[1] In der II. Mitteilung der Reihe[3] soll es heißen: *W. Kaufmann* statt *H. K.*

[2] *E. Ziegler* und *W. Klementschitz*, Mh. Chem. **81**, 1113 (1950).

[3] *E. Ziegler, W. Kaufmann, W. Klementschitz* und *N. Kreisel*, Mh. Chem. **83**, 1 (1952); im experimentellen Teil, S. 4, unten, soll es heißen: 2 g α, α, β-Trichloräthyl-phenyläther wurden mit ..., statt: 2 g α, β,-Dichlorvinyl-phenyläther wurden mit ....

vinyl-o-kresyläther (VI) bzw. α,α,β-Trichloräthyl-o-kresyläther (VII) mit o-Kresol. Zwecks Einsetzen der Reaktion ist im ersten Falle die Anwesenheit von $AlCl_3$ (HCl-Spender) notwendig, während im zweiten Falle die Zugabe eines Katalysators unterbleiben kann. Die Oxydation der Endprodukte führt ebenfalls zum 3,3'-Dimethyl-4,4'-dimethoxybenzophenon (V).

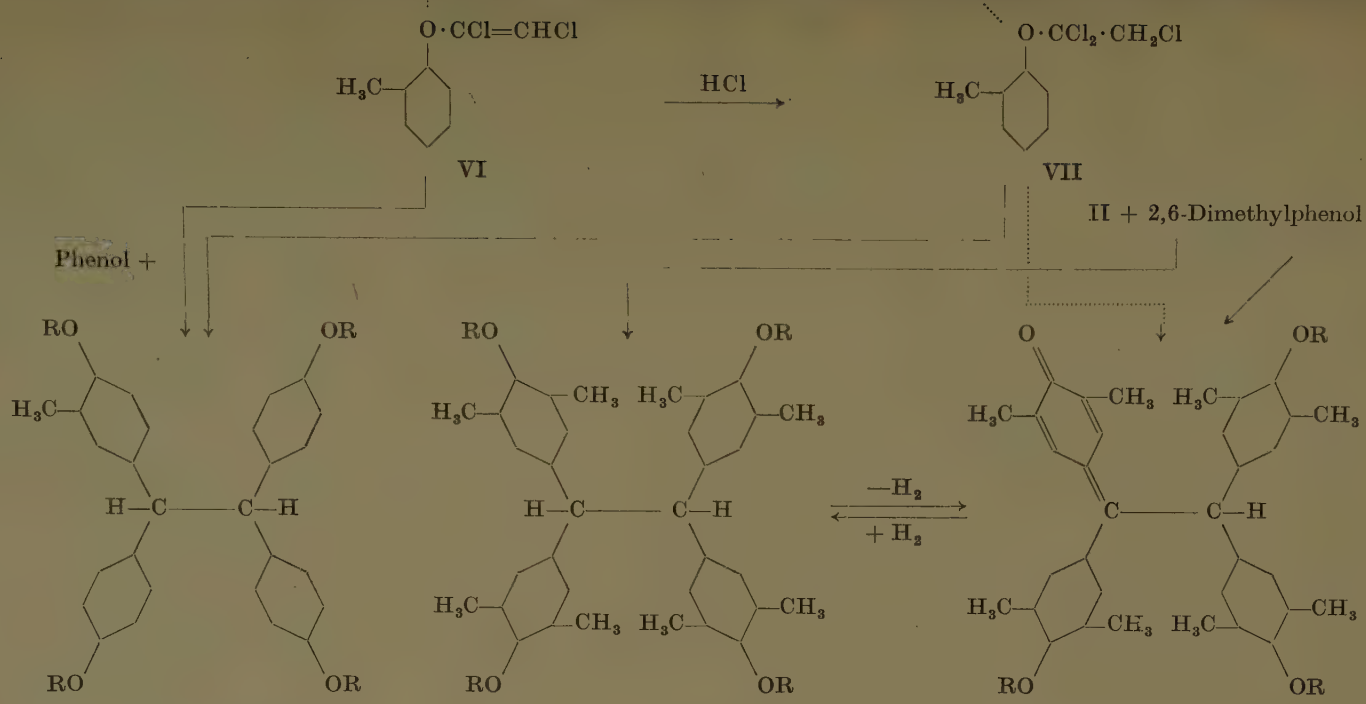
Ein anderes Resultat bringt die Umsetzung von VI (mit $AlCl_3$) bzw. VII (ohne $AlCl_3$) mit Phenol. In diesem Falle entsteht das Produkt VIII vom Schmp. 254°, das neben drei Oxyphenyl- einen o-Kresylkern enthält. VIII liefert mit Pyridin ein Tripyridiniumsalz, während das bei 300° schmelzende, symmetrisch gebaute Tetra-(p-oxyphenyl)-äthan (XVI) unter analogen Bedingungen ein Tetrapyridiniumsalz bildet. Eine weitere Charakterisierung der Verbindung VIII gelingt durch die Darstellung des Tetramethyläthers IX.

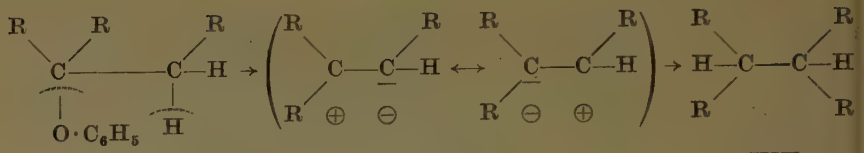
2,6-Dimethylphenol setzt sich mit II lediglich in Anwesenheit von $AlCl_3$ zu einem Gemisch von X (farblos) und XIII (zinnoberrot) um. Hier wirkt anscheinend das beigefügte $AlCl_3$ dehydrierend, denn die jeweilige Ausbeute an XIII hängt von der Menge des angewandten Katalysators ab. XIII kann aber auch aus X in alkoholischer Lösung mittels $FeCl_3$ erhalten werden, während die Rückverwandlung von XIII in X in Eisessig mit Zink gelingt. Ferner entsteht XIII aus VII mit 2,6-Dimethylphenol und $AlCl_3$, ebenfalls unter Verdrängung des ursprünglich vorhanden gewesenen o-Kresylkernes. Es wäre noch zu erwähnen, daß auch bei der Darstellung der Dichlorvinyl-phenyläther und ebenfalls bei der Umsetzung dieser mit verschiedenen Phenolen immer tiefrot gefärbte amorphe Produkte entstehen, die ihrer Struktur nach als analog gebaute Dehydrierungsprodukte aufzufassen sein dürften. Mit Dimethylsulfat gibt X den Tetramethyläther XI, mit Essigsäureanhydrid das Tetraacetat XII, während die chinoid gebaute Verbindung einerseits den Tetramethyläther XI, anderseits ein Gemisch von Tri-XIV (gelb) und Tetraacetat XII liefert.

3,5-Dimethylphenol reagiert mit I und II ebenfalls nur im Beisein von $AlCl_3$. Das bei dieser Reaktion entstehende Produkt schmilzt bei 215° und enthält Chlor (rund 14,30%); seine Struktur ist noch nicht geklärt.

Die gebrachten Beispiele zeigen, daß bei der Synthese mehrfach substituierter Äthane aus α,α,β-Trichloräthyl-phenyläthern (II und VII) und Phenolen mitunter der ursprünglich vorhanden gewesene Phenolkern eliminiert werden kann. Nach dieser Beobachtung muß also während der Reaktion eine Loslösung des ätherartig gebundenen Phenolkernes und eine Umladung der C_1 und C_2-Atome erfolgen. (Formeln s. S. 1278.)

O·CCl=CHCl
I
HCl
O·CCl₂·CH₂Cl
II
+ o-Kresol
OR
CH₃
C—H
C
H—C
H₃C
RO
2
C=O
O·CH₃
V
III R = H
IV R = CH₃
+ o-Kresol


O·CCl=CHCl
H3C
HCl
O·CCl2·CH2Cl
H3C
VI
VII
II + 2,6-Dimethylphenol
Phenol +
RO
OR
H3C
H—C
C—H
CH3
H3C
—H2
+ H2
O
C
VIII R = H
IX R = CH3
X R = H
XI R = CH3
XII R = OC·CH3
XIII R = H
XIV R = OC·CH3



XV XVI

$R = -C_6H_4 \cdot OH$ (p)

Die Auswahl der Neueinlagerung hängt nun anscheinend von der Acidität des jeweiligen Phenols ab, wie die untersuchten Beispiele „Phenol, o-Kresol und 2,6-Dimethylphenol" zeigen.

Experimenteller Teil.

1. *α,β-Dichlorvinyl-o-kresyläther (VI).*

37 g o-Kresol werden mit 7,7 g Natrium nach dem Verfahren von *J. W. Brüll*[4] umgesetzt und anschließend mit 100 ccm Trichloräthylen 2 Stdn. im Autoklaven auf 145 bis 150° erhitzt. Nach der üblichen Verarbeitung[1, 2] des Rohproduktes kann eine bei 105 bis 106°/11 siedende, etwas zersetzliche Flüssigkeit gewonnen werden.

$C_9H_8OCl_2$ (203,1). Ber. Cl 34,92. Gef. Cl 33,72.

2. *α,α,β-Trichloräthyl-o-kresyläther (VII).*

In 13 g I wird unter Belichtung 12 Stdn. HCl-Gas eingeleitet. Das sehr zersetzliche Anlagerungsprodukt kann durch Destillation weitgehend angereichert werden. $Sdp._{13} = 134$ bis 136°. Ausbeute 11 g.

$C_9H_9OCl_3$ (239,5). Ber. Cl 44,41. Gef. Cl 40,48.

3. *1,1,2,2-Tetra-(3-methyl-4-oxy-phenyl)-äthan (III).*

2 g α,α,β-Trichloräthyl-phenyläther (II) werden mit 3,8 g o-Kresol bei 50° durch 3 Stdn. zur Reaktion gebracht. Der dunkelrote harzige Anteil kann von der farblosen kristallinen Masse durch Anteigen mit Aceton entfernt werden. Aus verd. Alkohol bzw. wäßr. Propanol fallen zu langen Büscheln verwachsene Nadeln an. Tauchschmp. = 276 bis 278°. Ausbeute 3 g.

$C_{30}H_{30}O_4$ (454,5). Ber. C 79,26, H 6,65.
Gef. C 79,25, H 6,50.

α,β-Dichlorvinyl-phenyläther (I), α,β-Dichlorvinyl-o-kresyläther (VI) (jeweils mit $AlCl_3$) bzw. α, α,β-Trichloräthyl-o-kresyläther (VII) (ohne $AlCl_3$) geben mit o-Kresol das gleiche tetrasubstituierte *Äthanderivat* III.

4. *1,1,2,2-Tetra-(3-methyl-4-methoxy-phenyl)-äthan (IV).*

3 g III werden in 100 ccm C_2H_5OH gelöst und in der Siedehitze mit je 2mal 12,5 g Dimethylsulfat und 7 g NaOH behandelt. Um eine vollständige Methylierung zu erreichen, muß nach Abklingen der Reaktion dieser Vorgang nochmals wiederholt werden. Aus wäßr. Methanol oder Äthanol bzw. verd. Essigsäure fallen Nadeln vom Schmp. 159° an.

---

[4] Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 2066 (1904).

$C_{34}H_{38}O_4$ (510,6). Ber. C 79,96, H 7,50.
Gef. C 80,17, H 7,50.

5. *3,3'-Dimethyl-4,4'-dimethoxy-benzophenon (V)*[5].

In eine heiße Lösung von 1,4 g CrO_3 in 15 ccm Eisessig trägt man 1 g IV in Portionen ein. Nach 1stünd. mäßigem Erhitzen fügt man 40 ccm H_2O zu. Durch Verreiben des Rohproduktes mit Aceton und anschließendem Kristallisieren aus verd. Alkohol erhält man V in Plättchen vom Schmp. 113°.

$C_{17}H_{18}O_3$ (270,3). Ber. C 75,53, H 6,71.
Gef. C 75,82, H 6,91.

6. *1,1,2-Tri-(4-oxy-phenyl)-2-(3-methyl-4-oxyphenyl)-äthan (VIII).*

Ein Gemisch von 2,6 g VI, 3 g Phenol und etwas $AlCl_3$ wird $1^1/_2$ Stdn. auf 40° erwärmt. Nach Entfernung der roten Beimengung durch kaltes Aceton verbleibt ein farbloses Kristallisat, das in Petroläther, Benzol und Cyclohexan unlöslich ist. Aus wäßr. Aceton bzw. Methanol fallen Plättchen vom Schmp. 254° an. Die Ausbeute beträgt 1,2 g.

$C_{27}H_{24}O_4$ (412,5). Ber. C 78,62, H 5,87.
Gef. C 78,35, H 6,20.

Aus VII und Phenol entsteht das analoge Produkt. Die Kristallisation aus wäßr. Pyridin gibt ein bei 145° schmelzendes *Tripyridiniumsalz.*

$C_{27}H_{24}O_4 \cdot C_{15}H_{15}N_3$ (649,8). Ber. N 6,47. Gef. N 6,39.

1,1,2,2-*Tetra-(4-oxy-phenyl)-äthan* liefert unter gleichen Bedingungen ein *Tetrapyridiumsalz* vom Schmp. 190°.

$C_{26}H_{22}O_4 \cdot C_{20}H_{20}N_4$ (714,8). Ber. N 7,84. Gef. N 7,60.

1,1,2,2-*Tetra-(3-methyl-4-oxy-phenyl)-äthan (III)* und 1,1,2,2-*Tetra-(3,5-dimethyl-4-oxy-phenyl)-äthan (X)* geben dagegen keine Pyridin-Addukte.

7. *1,1,2-Tri-(4-methoxy-phenyl)-2-(3-methyl-4-methoxy-phenyl)-äthan (IX).*

Nach der für diese Körperklasse üblichen Methylierungsmethode wird aus VIII die Verbindung IX aus verd. Alkohol bzw. Essigsäure erhalten. Schmp. = 137°.

$C_{31}H_{32}O_4$ (468,6). Ber. C 79,55, H 6,88.
Gef. C 79,30, H 6,98.

8. *1,1,2,2-Tetra-(3,5-dimethyl-4-oxy-phenyl)-äthan (X).*

4 g II, 8,8 g 2,6-Dimethylphenol und eine Spatelspitze $AlCl_3$ werden vermengt und 4 Stdn. auf 50 bis 60° erwärmt. Die anfallende rote Masse wird durch Anreiben mit wenig Aceton von anhaftenden öligen Bestandteilen befreit. Das aus einem Gemenge einer farblosen (A) und einer roten (B) Substanz bestehende Rohprodukt (66%) kann durch mehrmaliges Aufkochen mit Eisessig in seine Komponenten zerlegt werden. Die in Eisessig kaum lösliche, farblose Verbindung wird aus Aceton-H_2O in quadratischen Plättchen, aus Dioxan-H_2O in langen Spießen und aus Pyridin-H_2O in Nadeln erhalten. Tauchschmp. = 338°. Die Ausbeute (A) beträgt 95%, bezogen auf das uneinheitliche Rohprodukt.

[5] *M. H. Hubacher*, J. Amer. chem. Soc. **61**, 2664 (1939).

$C_{34}H_{38}O_4$ (510,6). Ber. C 79,97, H 7,50.
Gef. C 80,01, H 7,45.

9. *1,1,2,2-Tetra-(3,5-dimethyl-4-methoxy-phenyl)-äthan (XI).*

Nach der üblichen kräftigen Methylierung entsteht aus X eine in Äther, Alkohol, Aceton, Eisessig, Benzol und Cyclohexan leicht lösliche Verbindung. Aus verd. Essigsäure bzw. 95%igem Alkohol werden farblose Nadeln vom Schmp. 211,5° erhalten.

$C_{38}H_{46}O_4$ (566,8). Ber. $O \cdot CH_3$ 21,90. Gef. $O \cdot CH_3$ 21,20.

10. *1,1,2,2-Tetra-(3,5-dimethyl-4-acetoxy-phenyl)-äthan (XII).*

Bei der Acetylierung von X mit Essigsäureanhydrid (1 Std. bei 150°) entsteht eine aus Alkohol in Stäbchen kristallisierende Verbindung mit dem Schmp. 297°.

$C_{42}H_{46}O_8$ (678,8). Ber. $CH_3 \cdot CO$— 25,36. Gef. $CH_3 \cdot CO$— 24,54.

11. *(4'-Oxy-3',5'-dimethyl-phenyl)-(4'',4'''-dioxy-3'',5'',3''',5'''-tetramethyl-benzhydryl)-3,5-dimethyl-chinomethan (XIII).*

a) Aus der bei der Darstellung von X anfallenden Eisessiglösung (B) wird durch Zugabe von H_2O XIII in zinnoberroten Nadeln erhalten. Diese sind löslich in Eisessig, Dioxan, Toluol und Nitrobenzol, unlöslich in Äther, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff. Aus Eisessig kristallisiert XIII in dunkelroten, zu Büscheln verwachsenen Nadeln. Tauchschmp. = 307° u. Zers. Die Ausbeute beträgt 5 bis 25%, sie ist abhängig von der Menge des eingesetzten $AlCl_3$.

$C_{34}H_{36}O_4 \cdot CH_3 \cdot COOH$ (568,7). Ber. C 76,03, H 7,09.
Gef. C 75,90, H 7,05.
Ber. CH_3COOH 10,56. Gef. 10,10.

Durch Umkristallisieren aus Pyridin wird der von der Essigsäure freie Körper gewonnen. Schmp. = 319°.

$C_{34}H_{36}O_4$ (508,6). Ber. C 80,28, H 7,13.
Gef. C 80,23, H 6,90.

b) Das rote Dehydrierungsprodukt XIII kann auch aus VII, 2,6-Dimethylphenol und $AlCl_3$ erhalten werden.

c) 1 g X und 0,4 g wasserfr. $FeCl_3$ werden in 150 ccm Eisessig gelöst und 2 Stdn. auf 90° erwärmt. Nach dieser Zeit beginnt die Abscheidung von XIII, die nach weiteren 2 Stdn. beendet erscheint. Aus Pyridin werden 0,3 g Substanz vom Schmp. 319° erhalten.

Die Rückverwandlung von XIII in X gelingt quantitativ in Eisessig nach $^1/_2$stünd. Behandlung mit Zn-Staub. Nach Ansäuern und Einengen des Filtrates kann X aus wäßr. Aceton rein erhalten werden. Schmp. = 338°.

12. *Triacetat XIV.*

0,2 g XIII werden in 25 ccm Eisessig gelöst, etwas wasserfreies Natriumacetat zugefügt und die Lösung 1 Std. auf 150° erhitzt. Nach Zufügen von H_2O scheidet sich ein Gemisch zweier Verbindungen ab. Ausbeute 0,23 g. Zwecks Trennung des farblosen vom gelben Acetylierungsprodukt wird das

Gemenge in heißem Dioxan gelöst und durch H_2O vorerst der farblose Anteil gefällt, der sich als Tetraacetyl-Produkt XII erweist. Durch weitere Zugabe von H_2O erfolgt die Abscheidung des gelben Triacetates XIV, das aus Dioxan-H_2O in Nadeln vom Schmp. 291,5° rein erhalten werden kann.

$C_{40}H_{42}O_7$ (634,7). Ber. $CH_3 \cdot CO$— 20,34. Gef. $CH_3 \cdot CO$— 20,75.

Die Methylierung von XIII mit Dimethylsulfat gibt dagegen nur ein bei 211° schmelzendes Produkt, das mit dem Tetramethyläther XI identisch ist. Ausbeute 95%.

Zur Chemie von Polyhalocyclohexanen. Mitteilung XVI[1]: Tetrachlorcyclohexane mit dem Dipolmoment Null.

(Kurze Mitteilung.)

Von

R. Riemschneider und P. Geschke[2].

Aus dem Chemischen Institut der Freien Universität Berlin-Dahlem.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 25. Juni 1952. Vorzulegen in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

In früheren Mitteilungen dieser Reihe[3] ist über die Isolierung mehrerer Tetrachlorcyclohexane (I) aus Chlorierungsprodukten des Cyclohexadiëns-(1,4) (II) sowie des Cyclohexans berichtet worden. Die I-Isomeren vom Schmp. 228° (III) und 124 bis 126° (IV) haben wir inzwischen näher untersucht.

Nach Entstehung und reaktivem Verhalten gehört III zur Reihe der 1,2,4,5-Tetrachlor-cyclohexane. Alkalibehandlung von III führt unter Abspaltung von 3 Mol HCl zum Chlorbenzol, Zinkstaubbehandlung unter den geeigneten Bedingungen zu II, das als α-1,2,4,5-Tetrabrom-cyclohexan vom Schmp. 185° identifiziert[3] wurde. Der hohe Schmelzpunkt von III deutet darauf hin, daß III symmetrischer gebaut ist als α-1,2,4,5-Tetrachlor-cyclohexan der Konfiguration 1 e 2 e 4 p 5 p (Tabelle 1). Dies konnte durch Dipolmomentmessungen bestätigt werden: III besitzt das Dipolmoment Null oder fast Null. Von den stabilen symmetrischen Konfigurationen 1 e 2 e 4 e 5 e und 1 e 2 p 4 e 5 p mit dem Dipolmoment Null scheidet die zuletzt genannte Form aus, da bisher bei der Addition der Halogene Brom und Chlor an II sowie 4,5-

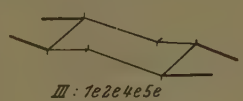


Abb. 1.

[1] Mitt. XV: Z. analyt. Chem. **136**, 115 (1952); Mitt. XVIII: Mh. Chem. **83**, 1285 (1952).

[2] *Anschrift der Verfasser*: Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

[3] Mitt. X: Mh. Chem. **83**, 402 (1952), besonders Vers. 2c; Mitt. XI: Angew. Chem. **64**, 30 (1952); Mitt. XII: Liebigs Ann. Chem. **576**, 94 (1952). Ältere Literatur ebenda.

Tabelle 1. Die theoretisch möglichen Tetrachlorcyclohexan-Konfigurationen[5].

Erste Sesselform	Zweite Sesselform	Zahl der meta p- (ortho e-) Stellungen; erste : zweite Sesselform
1. 2. 3. 4.	1. 2. 3. 4.	
Ia. e. e. e. e.	Xb. p. p. p. p.	0 : 2
Ib. e. e. e. e.	Xa. p. p. p. p.	
IIa. e. e. e. p.	IXb. p. p. p. e.	0 : 1
IIb. e. e. e. p.	IXa. p. p. p. e.	
IIIa. e. e. p. e.	VIIIb. p. p. e. p.	0 : 1
IIIb. e. e. p. e.	VIIIa. p. p. e. p.	
IVa. e. e. p. p.	IVb. e. e. p. p.	
Va. e. p. e. p.	Vb. e. p. e. p.	
VIa. e. p. p. e.	VIIb. p. e. e. p.	0 : 0 (0 : 1)
VIb. e. p. p. e.	VIIa. p. e. e. p.	
1. 2. 3. 5.	1. 2. 3. 5.	
I. e. e. e. e.	XII. p. p. p. p.	0 : 3
II. e. e. e. p.	XI. p. p. p. e.	0 : 1
IIIa. e. e. p. e.	Xb. p. p. e. p.	0 : 1
IIIb. e. e. p. e.	Xa. p. p. e. p.	
IVa. p. p. e. e.	IXb. e. e. p. p.	0 : 1
IVb. p. p. e. e.	IXa. e. e. p. p.	
V. e. p. e. e.	VIII. p. e. p. p.	0 : 3
VI. e. p. e. p.	VII. p. e. p. e.	0 : 1
1. 2. 4. 5.	1. 2. 4. 5.	
I. e. e. e. e.	VII. p. p. p. p.	0 : 2
IIa. e. e. e. p.	VIb. p. p. p. e.	0 : 1
IIb. e. e. e. p.	VIa. p. p. p. e.	
IIIa. e. e. p. p.		
IIIb. e. e. p. p.		
IV. e. p. e. p.		
V. e. p. p. e.		
1. 2. 3.	1. 2. 3.	
Ia. ep. e. e.	IVb. pe. p. p.	0 : 1
Ib. ep. e. e.	IVa. pe. p. p.	
IIa. ep. p. e.	IIIb. pe. e. p.	0 : 1
IIb. ep. p. e.	IIIa. pe. e. p.	
1. 2. 4.	1. 2. 4.	
Ia. ep. e. e.	IVb. pe. p. p.	0 : 1
Ib. ep. e. e.	IVa. pe. p. p.	
IIa. ep. p. e.	IIIb. pe. e. p.	0 : 0 (0 : 1)
IIb. ep. p. e.	IIIa. pe. e. p.	
1. 2. 5.	1. 2. 5.	
Ia. ep. e. e.	IVb. pe. p. p.	0 : 1
Ib. ep. e. e.	IVa. pe. p. p.	
IIa. ep. p. e.	IIIb. pe. e. p.	0 : 1
IIb. ep. p. e.	IIIa. pe. e. p.	

Erste Sesselform	Zweite Sesselform	Zahl der meta p-Stellungen; erste : zweite Sesselform
1. 3. 4.	1. 3. 4.	
Ia. ep. e. e.	IVb. pe. p. p.	0 : 1
Ib. ep. e. e.	IVa. pe. p. p.	
IIa. ep. e. p.	IIIb. pe. p. e.	0 : 1
IIb. ep. e. p.	IIIa. pe. p. e.	
1. 2. 6.	1. 2. 6.	
I. ep. e. e.	III. pe. p. p.	0 : 1
IIa. ep. e. p.		
IIb. ep. e. p.		
1. 3. 5.	1. 3. 5.	
I. ep. e. e.	III. pe. p. p.	0 : 3
IIa. ep. e. p.		
IIb. ep. e. p.		
1. 2.	1. 2.	
Ia. ep. ep.	Ib. pe. pe.	
1. 3.		
ep. ep.		
1. 4.		
ep. ep.		

Tabelle 2. Zahlenmäßige Verteilung der Konfigurationen aus Tabelle 1 auf erste und zweite Sesselform und Spiegelbilder.

Stellung der Chloratome	erste + zweite Sesselform (+ Spiegelbilder)	Bilder + Spiegelbilder	Gesamtzahl
1. 2. 3. 4.	6 (+ 4) + 4 (+ 6)	10 + 10	20
1. 2. 3. 5.	6 (+ 2) + 6 (+ 2)	12 + 4	16
1. 2. 4. 5.	5 (+ 2) + 2 (+ 1)	7 + 3	10
1. 1. 2. 3.	2 (+ 2) + 2 (+ 2)	4 + 4	8
1. 1. 2. 4.	2 (+ 2) + 2 (+ 2)	4 + 4	8
1. 1. 2. 5.	2 (+ 2) + 2 (+ 2)	4 + 4	8
1. 1. 3. 4.	2 (+ 2) + 2 (+ 2)	4 + 4	8
1. 1. 2. 6.	2 (+ 1) + 1	3 + 1	4
1. 1. 3. 5.	2 (+ 1) + 1	3 + 1	4
1. 1. 2. 2.	1 + (+ 1)	1 + 1	2
1. 1. 3. 3.	1	1	1
1. 1. 4. 4.	1	1	1

[5] Um die Spiegelbildkonfigurationen bezeichnen zu können, wurde wischen e. p. oben und e. p. unten unterschieden (e = equatorial, p = polar). Die Konfigurationen der Stellungsisomeren wurden mit römischen Zahlen, ie der Spiegelbilder mit a und b bezeichnet.

Dihalo-cyclohexen-(1) nur „trans-Addition" beobachtet worden ist. In Übereinstimmung mit der 1 e 2 e 4 e 5 e-Konfiguration von III (Abb. 1) steht, daß bei intensiver Chlorierung von III sowohl 1,1,2,3,4,4,5,6-Octachlorcyclohexan vom Schmp. 260° (1 e p 2 e 3 e 4 e p 5 e 6 e) als auch 1,1,2,2,3,4,4,5,6-Enneachlor-cyclohexan vom Schmp. 95° (1 e p 2 e p 3 e 4 e p 5 e 6 e) erhalten wird. III, als zweites 1,2,4,5-I-Isomeres bekannter Konfiguration, bezeichnen wir als β-1,2,4,5-Tetrachlor-cyclohexan[4].

Da das aus Cyclohexan-Chlorierungsprodukten isolierte IV ebenfalls das Dipolmoment Null oder fast Null besitzt, kommen für dieses Isomere nur wenige der 90 theoretisch möglichen I-Konfigurationen (Tabelle 1 und 2) in Betracht. Die 1 e 2 e 4 e 5 e-Form scheidet ebenfalls aus, da diese für III bereits vergeben ist. Wegen des niedrigen Schmelzpunktes von IV halten wir seine Identität mit der 1 e 2 p 4 e 5 p-Konfiguration für unwahrscheinlich. IV zeichnet sich durch außerordentliche Stabilität bei der Behandlung mit Alkali oder Zinkstaub in Methanol aus. Von siedender 1 n alkohol. Kalilauge wird IV langsamer angegriffen als α-1,2,4,5-Tetrachlor-cyclohexan. Zur Entscheidung zwischen den I-Konfigurationen 1 e p 4 e p und den anderen theoretisch möglichen mit dem Dipolmoment Null oder fast Null reicht es aus, die Stellung der 4 Chloratome von IV zu bestimmen. Wir prüfen zur Zeit, ob IV bei der Chlorierung von 1,1-, 1,2-, 1,4-Dichlor- oder 1,1,2-Trichlor-cyclohexan(en) mitentsteht.

Für die Messung des Dipolmomentes von IV sei den Herren Professoren *Y. Morino*, *K. Kozima* und Dr. *K. Sakashita*, Tokio, an dieser Stelle bestens gedankt. Die Daten der mit unserem IV-Präparat vom Schmp. 123° angestellten Messungen sind uns von Herrn Prof. *Morino* brieflich mitgeteilt worden (Dez. 1951). Das Dipolmoment von III hat Herr Dr. *A. Brand* bestimmt (Mai 1951). Diese Daten sollen an anderer Stelle veröffentlicht werden. Aus der Korrespondenz mit den japanischen Untersuchern konnten wir entnehmen, daß *K. Kozima*, *T. Yoshino* und *S. Maeda* ebenfalls, und zwar ohne Kenntnis unserer Versuche, das I-Isomere der 1 e 2 e 4 e 5 e-Konfiguration hergestellt haben.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

---

[4] Über das α-Isomere vgl. Mitt. XII[3] und *O. Hassel* und Mitarb., Acta Crist. 2, 309 (1949).

Zur Chemie von Polyhalocyclohexanen. Mitteilung XVIII[1]: Die Konfiguration des α- und β-1,2-Dibrom-4,5-dichlor-cyclohexans.

(Kurze Mitteilung.)

Von

R. Riemschneider[2].

Aus dem Chemischen Institut der Freien Universität Berlin-Dahlem.

Mit 2 Abbildungen.

(Eingelangt am 25. Juni 1952. Vorzulegen in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

1,2-Dibrom-4,5-dichlor-cyclohexan vom Schmp. 173° (II) entstcht bei der Bromierung des durch partielle Chlorabspaltung aus α-1,2,4,5-Tetrachlor-cyclohexan hergestellten 4,5-Dichlor-cyclohexens-(1) (VI). 1,2-Dibrom-4,5-dichlor-cyclohexan vom Schmp. 242 bis 243° (III) erhielten wir außer II bei der stufenweisen Halogenierung von Cyclohexadien-(1,4) (VII), indem erst Chlor, dann Brom zu VII gegeben wurde. Wenn Brom zuerst zur VII-Lösung gefügt wurde, bildete sich unter den von uns gewählten Bedingungen momentan α-1,2,4,5-Tetrabrom-cyclohexan[3]. Die Versuche der Halogenierung von 4,5-Dibromcyclohexen-(1) (VIII) sowie der Simultanhalogenierung von VI und VIII sind noch nicht abgeschlossen.

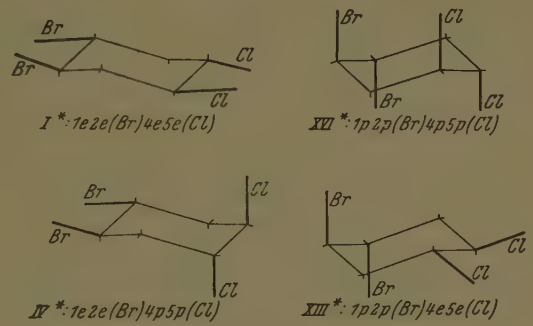


Abb. 1.

Wie aus Tabelle 1 und 2 hervorgeht, beträgt die Zahl der theoretisch möglichen 1,2-Dibrom-4,5-dichlor-cyclohexan-Konfigurationen 32, davon 16 Spiegelbilder. Je acht Formen gehen durch „Umwandlung" ineinander über (Tabelle 2, lfd. Nr. 1). Für II und III haben wir auf Grund ihrer Entstehung nur die „trans"-Konfigurationen I, IV, XIII und XVI (Abb. 1) in Betracht zu ziehen. Die Halogenatome der bei der Addition von Brom oder Chlor an VII entstehenden 1,2,4,5-Tetrahalo-cyclohexane befinden sich ebenfalls ausschließlich in „trans"-Stellung (p p, e e)[1, 3].

[1] Mitt. XVI: Mh. Chem. **83**, 1281 (1952).

[2] *Anschrift des Verfassers:* Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

[3] Z. B. Mitt. X: Mh. Chem. **83**, 394 (1952); Mitt. XII: Liebigs Ann. Chem. **576**, 94 (1952). Ältere Literatur ebenda.

Tabelle 1. Die theoretisch möglichen Konfigurationen des 1,2-Dibrom-4,5-dichlor-cyclohexans[4, 5].

Erste Sesselform	Zweite Sesselform	Zahl der meta- p- (ortho-e-) Stellungen[6]
Ia. 1 **e** 2 e (Br) 4 e 5 **e** (Cl)	XVIb. 1 **p** 2 p (Br) 4 p 5 **p** (Cl)	0 : 2
Ib. 1 e 2 **e** (Br) 4 e 5 e (Cl)	XVIa. 1 p 2 **p** (Br) 4 p 5 p (Cl)	
IIa. 1 e 2 e (Br) 4 e 5 p (Cl)	XVb. 1 **p** 2 p (Br) 4 p 5 e (Cl)	0 : 1
IIb. 1 e 2 e (Br) 4 e 5 **p** (Cl)	XVa. 1 p 2 **p** (Br) 4 p 5 **e** (Cl)	
IIIa. 1 e 2 e (Br) 4 **p** 5 e (Cl)	XIVb. 1 **p** 2 p (Br) 4 e 5 p (Cl)	0 : 1
IIIb. 1 e 2 e (Br) 4 p 5 e (Cl)	XIVa. 1 p 2 **p** (Br) 4 e 5 p (Cl)	
IVa. 1 **e** 2 e (Br) 4 **p** 5 p (Cl)	XIIIb. 1 **p** 2 p (Br) 4 e 5 e (Cl)	0 : 0 (1 : 1)
IVb. 1 e 2 e (Br) 4 p 5 **p** (Cl)	XIIIa. 1 p 2 **p** (Br) 4 e 5 **e** (Cl)	
Va. 1 **e** 2 **p** (Br) 4 e 5 e (Cl)	XIIb. 1 **p** 2 **e** (Br) 4 p 5 **p** (Cl)	0 : 1
Vb. 1 e 2 p (Br) 4 e 5 e (Cl)	XIIa. 1 p 2 e (Br) 4 **p** 5 p (Cl)	
VIa. 1 **e** 2 **p** (Br) 4 e 5 p (Cl)	XIb. 1 **p** 2 **e** (Br) 4 p 5 e (Cl)	0 : 0 (0 : 0)
VIb. 1 e 2 p (Br) 4 e 5 **p** (Cl)	XIa. 1 p 2 e (Br) 4 **p** 5 **e** (Cl)	
VIIa. 1 **e** 2 **p** (Br) 4 **p** 5 e (Cl)	Xb. 1 **p** 2 e (Br) 4 e 5 **p** (Cl)	1 : 1 (0 : 0)
VIIb. 1 e 2 p (Br) 4 p 5 e (Cl)	Xa. 1 p 2 e (Br) 4 e 5 p (Cl)	
VIIIa. 1 p 2 e (Br) 4 e 5 **e** (Cl)	IXb. 1 e 2 p (Br) 4 p 5 **p** (Cl)	0 : 1
VIIIb. 1 **p** 2 **e** (Br) 4 e 5 e (Cl)	IXa. 1 **e** 2 **p** (Br) 4 **p** 5 p (Cl)	

Tabelle 2. Zahlenmäßige Verteilung der Konfigurationen einiger Tetra- und Hexa-heterohalo-cyclohexane auf erste und zweite Sesselform und Spiegelbilder[7].

Laufende Nummer	Stellung der Substituenten		Erste + zweite Sesselform (+ Spiegelbilder)	Bilder + Spiegelbilder	Gesamtzahl
	Br	Cl			
1	1. 2.	4. 5.	8 (+ 8) + 8 (+ 8)	16 + 16	32
2	1. 4.	2. 5.	8 (+ 8) + 8 (+ 8)	16 + 16	32
3	1. 5.	2. 4.	6 (+ 4) + 4 (+ 2)	10 + 6	16
4	1. 2.	3. 4. 5. 6.	20 (+ 16) + 16 (+ 20)	36 + 36	72
5	1. 3.	2. 4. 5. 6.	20 (+ 12) + 20 (+ 12)	40 + 24	64
6	1. 4.	2. 3. 5. 6.	15 (+ 6) + 11 (+ 6)	26 + 12	38
7	1. 2. 4. 5.	1. 4.	6 (+ 4) + 4 (+ 2)	10 + 6	16

Der höhere Schmelzpunkt von III sowie sein kleines Dipolmoment[8] sprechen für die Identität von III mit Konfiguration 1 e 2 e (Br) 4 e 5 e (Cl) (I). Die zur I-Konfiguration gehörende zweite Sesselform XVI

[4] Um die Spiegelbildkonfigurationen bezeichnen zu können, wurde zwischen **e**, **p** oben und e, p unten unterschieden (e = equatorial, p = polar). Die Konfigurationen des Stellungsisomeren sind mit römischen Zahlen, die der nicht identischen Spiegelbilder mit a und b bezeichnet worden. Näheres darüber in Mitt. XXI.

[5] Tabelle 1 gilt auch für die Reihe der 1,4-Dibrom-2,5-dichlor-cyclohexane (Tabelle 2, lfd. Nr. 2): Bezifferung 1,4(Br)2,5(Cl) statt 1,2(Br)4,5(Cl).

[6] Erste : zweite Sesselform.

[7] Erläuterungen wie zu Tabelle 2 der Mitt. XXI.

(Tabelle 1) mit zwei meta-p-Stellungen der Halogenatome ist instabiler als I (Verhältnis der Zahl der meta-p-Stellungen von I : XVI = 0 : 2). Für II sind also nur die Konfigurationen IV und XIII zu diskutieren. Im Einklang zur Nichtidentität von II mit Konfiguration I (bzw. XVI) stehen auch die Dipolmomentmessungen von II und III: II hat ein höheres Dipolmoment als III[8]. Da II einen exakten Schmelzpunkt besitzt, kann es nur mit Konfiguration IV *oder* XIII identisch sein. Die Entscheidung zwischen diesen beiden Formen war auf Grund folgender Beobachtungen und Überlegungen möglich: Da 4,5-Dichlor-cyclohexen-(1) (VI) bei der partiellen Chlorabspaltung[3] aus α-1,2,4,5-Tetrachlor-cyclohexan der Konfiguration 1 e 2 e 4 p 5 p entsteht, können sich die beiden benachbarten Chloratome von VI nur in „p p"- oder (und) „e e"- Stellung befinden; unter der Voraussetzung, daß bei den VI-Konfigurationen IX und X („4 p 5 p" und „4 e 5 e")[9] (Abb. 2) die Verhältnisse ähnlich liegen wie bei erster und zweiter Sesselform des „trans-1,2-Dibrom-cyclohexans"[10] (1 p 2 p und 1 e 2 e), ist bei der Bromierung von VI die Entstehung von II der Konfiguration 1 e 2 e (Br) 4 p 5 p (Cl) (IV) gegenüber der Ausbildung der 1 p 2 p (Br) 4 e 5 e (Cl) (XIII)-Form begünstigt, da von den VI-Konfigurationen X und IX letztere als die energetisch stabilere anzusehen ist (unter Berücksichtigung der Dipolmomente der beiden Gruppen sowie der Tatsache, daß die Chloratome in IX die größere Entfernung haben; VI wurde bei 110° hergestellt). Daß, wie bereits oben erwähnt, bei der VI-Bromierung „trans-Addition" stattfindet, geht daraus hervor, daß II bei der Zugabe von Brom zur VI-Lösung *sofort* ausfällt; auch die Bromierung von VII hatte in spontaner Reaktion zur 1 e 2 e 4 p 5 p-Konfiguration geführt[3].

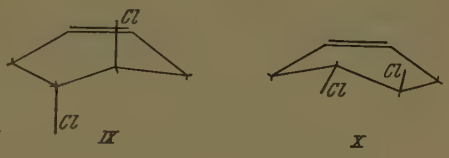


Abb. 2.

II ist in vorhergehenden Mitteilungen[3] auf Grund seiner Herstellung aus VI 1,2-Dibrom-4,5-dichlor-cyclohexan genannt worden. Nach der Festlegung der Konfiguration beider Isomerer schlagen wir vor, II und III als α- und β-Dibrom-dichlor-cyclohexan der 1,2,4,5-Reihe zu unterscheiden.

Es sei erwähnt, daß *O. Bastiansen* und *O. Hassel*[11] inzwischen ein Dichlor-dibrom-cyclohexan-Isomeres der 1,2,4,5-Reihe beschrieben

---

[8] Verfasser dankt Herrn Dr. *A. Brand* für die Dipolmomentmessungen. Die Daten sollen an anderer Stelle veröffentlicht werden.

[9] Die „4 e 5 p"-Konfiguration ist nicht in Betracht zu ziehen.

[10] *O. Bastiansen* und *O. Hassel*, Tidsskr. Kjemi Bergves., Met. **6**, 96 (1946).

[11] *O. Bastiansen* und *O. Hassel*, Acta chem. Scand. **5**, Dez. 1951.

haben, das als 1,2-Dichlor-4,5-dibrom-cyclohexan der Konfiguration $1\varepsilon\,2\varepsilon\,4\varkappa\,5\varkappa$ (= 1 p 2 p 4 e 5 e) charakterisiert wird, also mit unserem II-Präparat identisch sein dürfte. Über die Herstellung ihres bei 171° schmelzenden Isomeren haben die genannten Autoren in jener Arbeit nicht berichtet.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Zusammenfassung.

Nach den bisherigen Untersuchungen sind den in früheren Mitteilungen[3] beschriebenen 1,2-Dibrom-4,5-dichlor-cyclohexanen vom Schmp. 173° (II) und 242 bis 243° (III) die Konfigurationen 1 e 2 e (Br) 4 p 5 p (Cl) und 1 e 2 e (Br) 4 e 5 e (Cl) zuzuschreiben (Tabelle 1, Konfiguration IV und I)[12]. II bezeichnen wir als α-, III als β-1,2-Dibrom-4,5-dichlor-cyclohexan.

Die Polymerisation des N-Vinylpyrrolidons in Lösung.

(Kurze Mitteilung).

Von

J. W. Breitenbach und A. Schmidt.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 26. Aug. 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 16. Okt. 1952.)

Die Polymerisation des N-Vinylpyrrolidons (NVP)[1] kann durch radikalliefernde Substanzen gestartet werden[2]. Sowohl Polymerisationsgeschwindigkeit als auch mittlerer Polymerisationsgrad liegen dabei in einem gut meßbaren Bereich, so daß diese Substanz durch ihre Mischbarkeit sowohl mit Wasser als auch mit organischen Lösungsmitteln für eine Untersuchung der Lösungspolymerisation besonders geeignet ist. Im folgenden werden einige diesbezügliche Ergebnisse mitgeteilt.

1. In wäßr. Lösung werden bei 50° C und 1 Std. Reaktionsdauer mit $4{,}5 \cdot 10^{-3}$ Mol/l 2-Azoisobuttersäurenitril (AIBN) die folgenden Polymerisationsumsätze (%) und Grundviskosität der Polymerisate $[\eta]$ (in Methanollösung bestimmt) bei verschiedenen Monomerkonzentrationen erhalten.

Das auffälligste Ergebnis ist, daß in wäßr. Lösung höhermolekulare Polymerisate entstehen als in reinem NVP und daß in nicht zu konzen-

---

[12] Hinsichtlich II vgl. auch *O. Bastiansen* und *O. Hassel*, l. c., Fußnote 11.

[1] Das N-Vinylpyrrolidon wurde uns in dankenswerter Weise von der Badischen Anilin- und Sodafabrik, Ludwigshafen, zur Verfügung gestellt.

[2] *J. W. Breitenbach* und *A. Schmidt*, Mh. Chem. **83**, 833 (1952).

NVP, Mol/l	%	[η], l/g
1	5,8	0,18
2	5,9	0,18
3	5,6	0,18
4	6,2	0,18
6,8 (2 Mol H_2O/Mol NVP)	7,1	0,17
7,8 (1 Mol H_2O/Mol NVP)	7,2	0,14
8,3 (0,5 Mol H_2O/Mol NVP)	5,8	0,12
9 (unverdünntes NVP)	5,7	0,11

rierter Lösung ein oberer Grenzwert des mittleren Polymerisationsgrades rreicht wird. Die Verhältnisse bei der Polymerisationsgeschwindigkeit ind weniger übersichtlich, da in wäßr. Lösung im Gegensatz zum reinen Ionomeren die Polymerisation schon am Reaktionsbeginn autokatalytisch erläuft.

2. In Benzollösung werden bei gleicher Anregerkonzentration, Temp. nd Reaktionsdauer folgende Zahlen erhalten:

NVP, Mol/l	%	[η], l/g
1	5,7	0,11
4	5,5	0,11

Die Unabhängigkeit des Umsatzes und der Grundviskosität von der Ionomerkonzentration entsprechen völlig dem schon früher gefundenen eaktionsmechanismus: Radikalbildung und Abbruchsreaktion von der Ionomerkonzentration unabhängig, Wachstums- und Übertragungsaktion bimolekular zwischen wachsender Kette und Monomerem. Die weichenden Verhältnisse in wäßr. Lösung sind offenbar durch eine verhiedene Reaktionsfähigkeit der hydratisierten Substanz bedingt.

3. Versuche, die bei 50° C in wäßr. Lösung zu größeren Polymerisationsumsätzen ausgeführt wurden, hatten folgendes Ergebnis:

NVP, Mol/l	AIBN, Mol/l	Polymerisations-		[η], l/g
		Dauer h	Umsatz %	
1	$4{,}51 \cdot 10^{-3}$	1	5,8	0,183
		2	12,2	0,186
		4	44	0,225
		10	92	—
		15	91	0,276
3	$13{,}5 \cdot 10^{-3}$	0,5	6,25	0,162
		1	27,5	0,172
		2	68,0	0,187
unverdünnt	$4{,}51 \cdot 10^{-3}$	1	5,7	0,113
		4	29,6	0,125

Die Versuche mit der höheren Anregerkonzentration zeigen, daß di Polymerisationsgeschwindigkeit auch in Lösung der Wurzel aus de Anregerkonzentration proportional ist. Auffällig ist die starke Geschwin digkeitszunahme im Laufe der Reaktion. Sie ist sogar in den verd Systemen noch stärker ausgeprägt als im reinen Monomeren. Betrachte man die Geschwindigkeitzunahme in üblicher Weise als einen durch di Verlangsamung der Abbruchsreaktion im hochviskosen Medium hervor gerufenen Effekt, so zeigt die gleichzeitige Zunahme der Grundviskosität daß hier neben der Übertragungsreaktion auch der Kettenabbruch eine gewissen Einfluß auf die mittlere Kettenlänge der Polymerisate hat

4. Bei der technischen Polymerisation des NVP, die mit Wasserstoff peroxydanregung durchgeführt wird, entstehen bekanntlich viel kürzer kettige Produkte ($[\eta] \sim 0{,}03$), als hier mit AIBN erhalten wurden. Ei Zusatz von 0,05 Mol/l H_2O_2 bei dem Versuch mit 3 Mol/l NVP vo Nr. 1 gibt z. B. 17% Umsatz und ein $[\eta]$ von 0,020. Das beweist, da durch H_2O_2 neben der Polymerisationsanregung eine zusätzliche Über tragungsreaktion eingeführt wird, die vor allem für die Bildung de niedrigmolekularen Polymerisate ausschlaggebend ist.

Erratum.

In der Arbeit „Beitrag zur Bildung von p-Cymol beim Sulfitkochproze der Koniferenhölzer" von *Th. Kleinert* [Mh. Chem. **83**, 1009 (1952)] soll es au S. 1010, 2. Absatz, Zeile 3 von oben statt „Anwesenheit von Säuren richtig „Abwesenheit von Säuren" heißen.

Herausgeber: Akademie der Wissenschaften, Wien I, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2. — Verlag: Springe Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. — Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. F. Galinovsky, Wien I Währingerstraße 38. — Druck: Manzsche Buchdruckerei, Wien IX, Lustkandlgasse 52.

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

Seite

Pantlitschko, M. und **E. Kaiser.** Eine neue Methode zur Bestimmung der Phenolsulfatase 1140

Fodor, G., J. Kiss und **D. Bánfi.** Konfigurativer Zusammenhang zwischen pharmakologisch wirksamen 2-Amino-alkoholen. (IV. Mitt.) 1146

Wessely, F., K. Schlögl und **G. Korger.** Ein Beitrag zur Konstitutionsermittlung von Peptiden I 1156

Hoffmann-Ostenhof, O. und **W. Frisch-Niggemeyer.** Über die Beeinflussung der Aktivität der Desoxyribonucleinase aus Rinderpankreas durch Chinone und Phenole 1175

Hoffmann-Ostenhof, O. und **W. Weigert.** Über die Hydrolyse von Adenosintriphosphat durch Enzyme in den festen Bestandteilen der Hefezelle 1180

Schmid, L. und **H. Schultes.** Brommethylierung des Acetophenons 1184

Konopik, N. und **E. Werner.** Das Verhalten von Natriumpolysulfiden an der Quecksilber-Tropfkathode. Natriumdisulfid. (II. Mitt.) 1187

Pailer, M. und **H. Strohmayer.** Synthesen von Verbindungen mit konstitutioneller Beziehung zum Emetin. (IV. Mitt.) 1198

Eiter, K., H. Michl und **O. Vogl.** Zur Fällung von CoS und NiS mit Hilfe des Ultraschalls 1208

Hayek, E. Erwiderung auf die Bemerkung von P. W. Schenk zu unserer Arbeit: Halogenide des zwei- und dreiwertigen Thoriums .. 1210

Zinke, A., R. Kretz, E. Leggewie und **K. Hössinger.** Zur Kenntnis des Härtungsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen. (XXVI. Mitt.) 1213

Tschamler, H. und **H. Voetter.** Zur Deutung des Molekülspektrums von Cyclopentan 1228

Nowotny, H., R. Kieffer und **H. Schachner.** Strukturuntersuchungen an Disiliziden 1243

Wessely, F., L. Holzer und **H. Vilcsek.** Über die Einwirkung von metallorganischen Verbindungen auf Chinole I 1253

Ziegler, E., W. Kaufmann und **N. Kreisel.** Eine einfache Synthese mehrfach substituierter Äthane. (III. Mitt.) 1274

Riemschneider, R. und **P. Geschke.** Zur Chemie von Polyhalocyclohexanen. Mitteilung XVI: Tetrachlorcyclohexane mit dem Dipolmoment Null. (Kurze Mitt.) 1281

Riemschneider, R. Zur Chemie von Polyhalocyclohexanen. Mitteilung XVIII: Die Konfiguration des α- und β-1,2-Dibrom-4,5-dichlorcyclohexans. (Kurze Mitt.) 1285

Breitenbach, J. W. und **A. Schmidt.** Die Polymerisation des N-Vinylpyrrolidons in Lösung. (Kurze Mitt.) 1288

SPRINGER-VERLAG IN WIEN I

Mikrochemie

vereinigt mit

Mikrochimica Acta

Unter Mitwirkung hervorragender in- und ausländischer Fachleute

herausgegeben von

A. A. Benedetti-Pichler, New York; **G. Blix**, Uppsala; **C. Duval**, Paris; **F. Feigl**, Rio de Janeiro; **J. Heyrovský**, Praha; **P. L. Kirk**, Berkeley; **H. Lieb**, Graz; **F. Schneider**, New York; **R. Strebinger**, Wien; **C. L. Wilson**, Belfast; **M. K. Zacherl**, Wien

Schriftleitung: **M. K. Zacherl**, Wien

Soeben erschien:

Band XXXIX, Viertes Heft (Schlußheft)

(Abgeschlossen im August 1952)

Mit 27 Textabbildungen. 100 Seiten. S 68.—, DM 13.60, $ 3.25, sfr. 14.10

Inhaltsverzeichnis: **Dangl, F.** und **B. Nietsch.** Zum Nachweis von Erdölprodukten in Brunnenwässern durch Fluoreszenz. — **Skarica, N.** Gewinnung und Abmessung des Plasmas aus ganz geringen Mengen Kapillarblut. — **Blaha, F.** Über eine Quarz-Mikrowaage zur Bestimmung magnetischer Suszeptibilitäten. — **Nutten, A. J.** The Microdetermination of Chlorine and Bromine in Organic Compounds. — **Rosenthaler, L.** Über eine empfindliche Farbreaktion auf einige Ketone. — **Clusa, W.** Die Bestimmung der Haarfarbe mit dem Spektrophotometer von Beckman. — **Feigl, F.** Microanalysis and Chemistry of Specific, Selective and Sensitive Reactions. — **Kirsten, W.** On Some Equilibrium States in the Dumas Nitrogen Determination. — **Flaschka, H.** Mikrotitrationen mit Äthylendiamintetraessigsäure IV. — **Lacourt, A., Gh. Sommereyns** et **G. Wantier.** Chromatographie inorganique sur papier. Pouvoir séparateur des solvants organiques saturant et développant. — **Feigl, F.** Mikronachweis von 8-Oxychinolin und dessen Derivaten. — **Hippenmeyer, F.** Ein neuer Mikroschmelzpunktsbestimmungs- und Sublimationsapparat. — **Sobotka, Martha.** Mikromethoden zur Bestimmung physikalischer Konstanten. III.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung

SPRINGER-VERLAG/BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Vor kurzem erschien:

Polymerisationskinetik. L. Küchler, Göttingen. Mit 44 Abbildungen und 31 Tabellen im Text. VIII, 287 Seiten. 1951. Ganzleinen DM 36.60

Inhaltsübersicht: Einleitung: Makromolekulare Verbindungen. Grundlagen der Reaktionskinetik. — **A. Polymerisationsreaktionen.** Experimentelle Methoden. — Formalkinetische Behandlung der Polymerisationsreaktionen. — Polymerisationen mit Radikalmechanismus: Reinpolymerisation in homogenen Systemen. Die Reaktion aktiver Polymerer mit Fremdstoffen. Beschleunigung der Polymerisation durch Redoxsysteme. Mischpolymerisation. Polymerisation in heterogenen Systemen. — Polymerisationsreaktionen mit Ionen-Mechanismus: Carboniumionen-Mechanismus. Carbanionen-Mechanismus. — **B. Polykondensations-Reaktionen. Allgemeine Charakterisierung der Polykondensation. Lineare Polykondensate. Dreidimensionale Polykondensate.** Sachverzeichnis.

Die Aufgabe der Polymerisationskinetik ist die quantitative Erfassung derjenigen Gesetzmäßigkeiten, nach denen die Entstehung hochmolekularer Substanzen aus niedermolekularen Verbindungen, den „Monomeren", verläuft. Bei der ungeheuren Bedeutung, die der Chemie der Makromolekularen heute zukommt, sei es auf dem Gebiet der Naturstoffe, sei es auf dem industriell wichtigen der Erzeugung hochmolekularer Kunststoffe, bestand nach einem Werk dringender Bedarf, welches die Kinetik der Polymerisations- und Polykondensationsreaktionen zusammenfassend behandelt. Dieses Werk hat Dr. Küchler geschaffen, und es ist das einzige Buch über dieses Arbeitsgebiet.

Zu beziehen durch

MINERVA, WISSENSCHAFTLICHE BUCHHANDLUNG GES. M. B. H., WIEN I

Verkaufslokal: Schottenbastei 2 / Tel. U 27-0-47 **Expedition:** Mölkerbastei 5 / Tel. U 26-5-60

Printed in Austria